

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	極らくらくEX(イーエックス)
機能性関与成分名	グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン
表示しようとする機能性	<p>本品には、<u>グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。</u></p> <p>ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。</p>

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

□最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

(研究計画の事前登録)

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験（ヒト試験）の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

(臨床試験（ヒト試験）の実施方法)

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
- 別紙様式（V）-2 を添付

(臨床試験（ヒト試験）の結果)

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- （機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
- （PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- （検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- （研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。
 - 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

 - 各論文の質評価が記載されている^{注2}。
 - エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
 - 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。
- 表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。
- 研究レビューの方法や結果等について、
- 別紙様式（V）-4を添付している。
 - データベース検索結果が記載されている^{注3}。
 - 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
 - 文献検索リストが記載されている^{注3}。
 - 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。
 - 参考文献リストが記載されている^{注3}。
 - 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
 - エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
 - 全体サマリーが記載されている^{注3}。
 - 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：

本品「極らくらくEX（イーエックス）」に含まれる機能性関与成分グルコサミン塩酸塩を健常人が経口摂取した際の膝関節の機能についての研究レビュー

商品名：極らくらくEX(イーエックス)

機能性関与成分名：グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン

表示しようとする機能性：本品には、グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。

作成日：2019年6月1日

届出者名：株式会社ディーエイチシー

抄 録

目的：健常人がグルコサミン塩酸塩を経口摂取した際の膝関節の動きに及ぼす影響について、臨床論文の検索とレビューを行い検証することを目的とした。

方法：主要データベースとして英語論文はPubMedを日本語論文は医中誌Webを用い、臨床試験論文を検索した。

結果：上記データベースよりグルコサミン塩酸塩について、3件の論文が採用された。膝関節に何らかの症状があるものの、治療が必要ない被験者、14名、46名、108名、摂取期間は、4週間または12週間であり、グルコサミン塩酸塩の摂取量は、1日1.5gまたは2gであった。各試験は、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行比較試験であった。その結果として、膝の曲げ伸ばし時の可動域の拡大が認められた。また、KOOSの膝の生活の質と膝のVAS値の評価データから膝関節の違和感の改善が認められた。

結論：健常成人がグルコサミン塩酸塩を少なくとも1.5g/日で摂取した場合、膝関節の違和感の軽減、膝関節の可動域の改善が期待できることが結論として導かれた。

はじめに

グルコサミンはアミノ糖の一種であり、生体内でN-アセチル化を受け、ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸をはじめとする軟骨グリコサミノグリカンを構成する^{〔参考文献1〕}。すなわち、グルコサミンは軟骨の恒常性を維持する重要な基本成分のひとつと言える。

グルコサミンは関節不快に対応した天然物由来サプリメントとしてグローバルに使用されており、米国では45歳から64歳までの約7%が、65歳以上では約9%がグルコサミンを摂取しているとの統計データが2006年に公開されている^{〔参考文献2〕}。日本でもグルコサミンのサプリメント用途のニーズは高く、昨今の国内流通量は1,350tとも推定されている^{〔参考文献3〕}。

欧米を中心にグルコサミンの変形性関節症に対する効果の議論が展開されているところであるが^{〔参考文献4〕}、健常範疇のヒト運動器に及ぼすグルコサミンの効果の検証は不十分と考えられることから本研究レビューを実施した。

方法

【研究計画と登録】

◇ “「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告（2012年4月、消費者庁）”^{〔参考文献5〕}の手順を参考に、「非疾病罹患者」と「経口摂取」の概念を加えることとした。

◇未登録。

【倫理面への配慮】

◇公開論文についての2次研究のため、倫理面の配慮は特に行わなかった。

【適格基準】

◇研究の特性

リサーチクエッション	非疾病罹患者が、グルコサミン塩酸塩を経口摂取した場合、移動動作における膝関節に影響を及ぼすか。
P（参加者）	非疾病罹患者（健常範疇の成人）
I（介入特性）	グルコサミン塩酸塩の経口摂取
C（比較対照）	プラセボ
O（評価項目）	膝関節の動きに及ぼす影響
研究デザイン	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験

【主要情報源の特性と最終検索日】

英語論文	PubMed	公開情報の収録期間： 1946年～2017年 最終検索日： 2017年10月19日
日本語論文	医中誌 Web	公開情報の収録期間： 1983年～2017年 最終検索日： 2017年10月19日

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

【検索】

◇PubMed

各ステップでの論文数は [別紙様式（V）-5] に示す。

#	検索式
1	((("glucosamine"[MeSH Terms] OR "glucosamine"[All Fields]) OR ("glucosamine"[MeSH Terms] OR "glucosamine"[All Fields] OR "2 amino 2 deoxy d glucose"[All Fields])) OR ("glucosamine"[MeSH Terms] OR "glucosamine"[All Fields] OR "chitosamine"[All Fields]))
2	(CLINICAL TRIAL[PT] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms])
3	("knee"[MeSH Terms] OR "knee"[All Fields] OR "knee joint"[MeSH Terms] OR ("knee"[All Fields] AND "joint"[All Fields]) OR "knee joint"[All Fields])
4	"humans"[MeSH Terms]

◇医中誌 Web

各ステップでの論文数は [別紙様式（V）-5] に示す。

#	検索式
1	(Glucosamine/TH or グルコサミン/AL)
2	(膝/TH or 膝/AL)
3	((CK=ヒト) AND (CK=成人(19~44), 中年(45~64), 高齢者(65~), 高齢者(80~)))
4	(PT=原著論文, 会議録除く)
5	(RD=ランダム化比較試験)

【文献報告の選択と抽出】

◇前記の適格基準に基づき、まずレビューワーA、Bの2名が独立してスクリーニングを実施した。その後にAとBが抽出結果を照合することで論文を選択、最終的にAが総括した。また、お互いの評価結果に異なる点がないかを確認した。意見に相違があった場合には、話し合いの上で解決するか、レビューワーCが加わり、意見を取りまとめた。対象論文に至るまでの流れを [別紙様式（V）-6] に示す。

【データ項目】

◇評価対象論文について、文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、アウトカム、害、査読の有無について記載した [別紙様式（V）-7]。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

【各論文の質の評価】

◇評価対象論文それぞれについて、バイアスリスク、非直接性、データ数値を評価した [別紙様式 (V) - 1 1]。

【エビデンス総体の質の評価・要約】

◇評価対象論文のエビデンス総体の質を評価し要約した [別紙様式 (V) - 1 3]、[別紙様式 (V) - 1 4]。本内容は定性的研究レビューとして纏めることとした。

【追加的解析】

◇未実施。

結果

【論文の選択】

◇評価対照論文の抽出までの過程を[別紙様式 (V) - 5 : データベース検索結果]および[別紙様式 (V) - 6 : 文献検索フローチャート]に示す。主要データベース検索から 193 報の論文報告が特定され、これらを 1 次スクリーニングの対象母集団とした。論題と必要に応じて要旨を閲覧したスクリーニングにおいて 32 報に絞り込んだ。本文を入手し適格基準への合致を精査した 2 次スクリーニングの結果として、査読付き論文 3 報を最終評価対象とした。当該 3 報の内容骨子は、[別紙様式 (V) - 7 : 採用文献リスト]へ記した。採用に至らなかった 32 件中の 29 件については除外理由を[別紙様式 (V) - 8 : 除外文献リスト]に記載した。

【評価対象とした論文の特性】

◇[別紙様式 (V) - 7 : 採用文献リスト]の 3 報は、セルビア (文献 1)、オーストラリア (文献 2)、日本 (文献 3) で実施された。膝に慢性的な痛みを感じるかまたは運動などで膝にケガをしているが、事前のスクリーニングにより治療を受ける必要がある疾病者を除外し、健常成人にて実施している。研究デザインは、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行比較試験であった。

【評価対象とした各論文の質の評価】

◇[別紙様式 (V) - 1 1 : 各論文の質評価シート (臨床試験)] に記載した。評価対象の各論文について、無視できない深刻なリスク・問題等はないと判断した。

【エビデンス総体の質の評価・要約】

◇[別紙様式 (V) - 1 3 : エビデンス総体の質評価シート]ならびに[別紙様式 (V) - 1 4 : サマリーシート (定性的研究レビュー)]に記載した。バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他 (出版バイアスなど) につ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

いて、無視できない深刻なリスク・問題等はないと判断した。

考察

【エビデンスの要約】

リサーチクエスション「非疾病罹患患者（健常範疇の成人）、グルコサミン塩酸塩を経口摂取した場合、膝関節に影響を及ぼすか。」につき研究レビューを行った。

「採用文献 1」

健常成人を 2 群に分け、グルコサミン塩酸塩 1.5g/日またはセルロース含有の対照食品をタブレットにして、4 週間摂食させた。被験者は 108 名（介入群：56 名、対照群 52 名）であった。有効性における評価試験は、膝の痛みの評価として、Visual Analog Scale (VAS) と、膝の曲げ伸ばしにおける可動域の測定、膝の腫れ具合について、1 週間ごとに測定し、評価した。結果として、4 週間後に、膝の曲げ伸ばしにおける可動域の改善において、対照群に対して介入群で有意に改善した結果が得られた。

「採用文献 2」

健常成人を 2 群に分け、グルコサミン塩酸塩 2.0g/日またはラクトース含有の対照食品を、1 2 週間摂食させた。被験者は 46 名（介入群：24 名、対照群 22 名）であった。有効性における評価試験は、膝関節の触診 (JLP) ダックウォーク後の膝の痛み、階段昇降運動後の膝の痛みを膝関節の痛み (KPS)、膝の痛みや生活の質などを得点化 (KOOS) にて評価した。その結果、JLP、ダックウォーク後の膝の痛みにおいては両群において改善傾向にあったが、群間における有意な差は見られなかった。KPS は、8 週間において対象群に対して有意な改善が見られたが、12 週間後では有意差が見られず有意な傾向となった。膝の生活の質の向上において、8 週間、12 週間後において対照群に対して介入群で有意に改善効果が得られた。

「採用文献 3」

健常成人を 2 群に分け、グルコサミン塩酸塩 1.5g/日またはデキストリン含有の対照食品をカプセルにして、1 2 週間摂食させた。被験者は 22 名（介入群：11 名、対照群 11 名）であった。有効性における評価試験は、膝の QOL について、JKOM にて評価を行い、評価内容は、Visual Analog Scale (VAS)、JKOM 総得点とした。副次的アウトカムとして、高感度 CRP、炎症バイオマーカー IL-6 にて評価した。その結果、JKOM 評価における VAS が、12 週間後において対照群に対して介入群で有意に改善効果が得られた。

選択した査読付きの 1 報（採用文献 1）にて、グルコサミン塩酸塩 1.5g/日を 4 週間摂取することで、膝の曲げ伸ばし時の可動域が拡大していくことが示さ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

れた。膝の曲げ伸ばしの可動域が拡大することで、歩行しやすくなることが示唆される。

選択した査読付き3報にて、グルコサミン塩酸塩 1.5g/日または 2.0g/日を4週間以上摂取することで、膝の違和感を軽減することが示唆された。評価した3報の内、グルコサミン塩酸塩 1.5g/日摂取した2報はVAS値を用いている。1報は、4週間後に評価して有意差がないとなったが、もう1報の12週間後の評価では、有意差ありとなった。グルコサミン塩酸塩 2.0g/日摂取した1報は、8週間後から有意差が出ている。これらのことから、グルコサミン塩酸塩は、8週間以上摂取しないと改善効果が表れにくいと思われる。グルコサミン塩酸塩を 1.5g/日、12週間以上摂取すると膝の違和感が軽減されることが示唆される。

選択した査読付き1報にて、グルコサミン塩酸塩 1.5g/日を12週間摂取したが、炎症マーカーにおいて有意な差が出なかった。これは、健常な成人を対象としたため、炎症マーカーの数値が低く、変動が少なかったと考えられる。

膝に痛みを感じているが、炎症マーカーは基準値以下となっているため、痛みは弱いか、たまに軽い痛みを覚える程度と推察される。そのため、痛みがないか弱い時には、膝に違和感を感じている状態が考えられる。

日常の動作（歩行、階段の昇降）において、膝の動きが悪いと生活に不便さを感じる。また、膝がこわばる事により、動きが制限され、膝の違和感が生じる。膝の違和感（動かすことによる不快感、ひざのこわばり、動きの悪さ）を、VAS、KOOS、JKOMなどを主観的に総合的に評価できることで、膝関節のQOLについて意味ある指標であると考えられる。

膝の違和感の改善や膝関節の動きがよくなることで、日々の生活における移動などに不自由さや不便さが解消されると考えられる。

試験評価では、KOOS、JKOM、VASを行っている。その内 KOOS の膝関連の生活の質と VAS 値が改善していることから、膝関節の違和感が軽減されると判断した。

このことから、選択した査読付き3論文より、グルコサミン塩酸塩 1.5g/日以上経口摂取することで、膝の可動域の改善と膝の違和感が軽減すると結論づけた。

選択した論文内容の妥当性・信頼性について検討した結果、3報の内1報はサンプルサイズがやや小さいことが懸念されるものの、各種バイアスをはじめ科学的根拠の質に重大な影響を及ぼす深刻なリスクや問題は無いと判断する。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

3. 外挿性について

評価した3報の内、2報は健常成人を対象としているが、日本人以外を被験者としている。日本人以外であるが、生活レベルは、日本と同程度と考えられ、残りの1報では1.5g/日の経口摂食で有意に改善結果が得られていることから、日本以外で実施された文献も日本人に外挿可能であると考えられる。

選択した論文内容の妥当性・信頼性について検討した結果、サンプルサイズがやや小さいこと、民間企業の出資による臨床試験であることが懸念されるものの、各種バイアスをはじめ科学的根拠の質に重大な影響を及ぼす深刻なリスクや問題は無いと判断する。

日常継続的な運動は、「21世紀における国民健康づくり運動<健康日本21>」^[参考文献6]で啓蒙されているように、健康の維持増進において不可欠である。運動時身体へ掛かる負荷を和らげるクッションの役割を担う関節軟骨の形態と機能を良好に維持することは、運動の継続的な実施を支援できることから、健康の維持増進に資するものと考えられる。

【限界】

本研究レビューでは、最終的に評価対象論文が3報に至った。

グルコサミン塩酸塩は、日本をはじめ世界各国で評価研究されたりしているが、その多くは変形性膝関節症などの疾病者を対象とした検証が中心となっており、成人健常者を対象とした文献が少ないものと考えられる。

【最終結論】

関節への負荷があるヒトがグルコサミン塩酸塩を少なくとも1.5g/日以上摂取した場合、膝の可動域の改善、膝の違和感を軽減することが結論として導かれる。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューに関わったレビューワーA、BおよびCはそれぞれ届出者とは別機関に所属しており、届出者とレビューワー間で本研究のための資金の直接の支出と受理は無い。

各レビューワーの役割

レビューワー	役割	所属
A (社外) Ph.D.	スクリーニング、 選択論文の評価	届出者ならびにレビューワーB、C とは別機関に所属
B (社外) Ph.D.	スクリーニング、 選択論文の評価	届出者ならびにレビューワーA、C とは別機関に所属

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

C（社外） Ph.D.	研究レビュー全体の統括	届出者ならびにレビューワーA、B とは別機関に所属
----------------	-------------	------------------------------

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠

■おおむね準拠している。

【備考】

- ・ 上記様式に若干の修正を加えることは差し支えないが、PRISMA 声明チェックリスト（2009年）に準拠した、詳細な記載でなければならない（少なくとも上記項目に沿った記載は必須とする。）。
- ・ 2段組にする等のレイアウト変更及び本文の文字数は任意とする。
- ・ 「はじめに」から「各レビューワーの役割」までの各項目については、上記様式とは別の適切な様式を用いて記載してもよい。この場合、当該項目の箇所には「提出資料〇〇に記載」等と記載すること。

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

主要データベース検索結果

商品名: 極らくらくEX(イーエックス)

<p>タイトル: 「極らくらくEX(イーエックス)」に含まれる機能性関与成分グルコサミン塩酸塩を非疾病罹患 者(健常範疇の成人)が、グルコサミン塩酸塩を経口摂取した場合、膝関節に影響を及ぼすか。</p>
<p>リサーチクエスト: 非疾病罹患者が、グルコサミン塩酸塩を経口摂取した場合、移動動作における膝 関節に影響を及ぼすか。 P(参加者) 非疾病罹患患者(健常範疇の成人) I(介入特性) グルコサミン塩酸塩の経口摂取 C(比較対照) プラセボ O(評価項目) 膝関節の可動域や違和感など 研究デザイン ランダム化二重盲検プラセボ対照試験</p>
<p>日付: 2017年10月19日</p>
<p>検索者: レビューA、レビューB</p>

PubMed

#	検索式	文献数
1	((("glucosamine"[MeSH Terms] OR "glucosamine"[All Fields]) OR ("glucosamine"[MeSH Terms] OR "glucosamine"[All Fields] OR "2 amino 2 deoxy d glucose"[All Fields])) OR ("glucosamine"[MeSH Terms] OR "glucosamine"[All Fields] OR "chitosamine"[All Fields]))	21839
2	#1 AND (CLINICAL TRIAL[PT] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms]))	539
3	#2 AND ("knee"[MeSH Terms] OR "knee"[All Fields] OR "knee joint"[MeSH Terms] OR ("knee"[All Fields] AND "joint"[All Fields]) OR "knee joint"[All Fields])	177
4	#3 AND "humans"[MeSH Terms]	174

医中誌Web

#	検索式	文献数
1	(Glucosamine/TH or グルコサミン/AL)	1,879
2	#1 and (膝/TH or 膝/AL)	170
3	(#2) and ((CK=ヒト) AND (CK=成人(19~44), 中年(45~64), 高齢者(65~), 高齢者(80	58
4	(#3) and (PT=原著論文, 会議録除く)	54
5	(#4) and (RD=ランダム化比較試験)	19

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

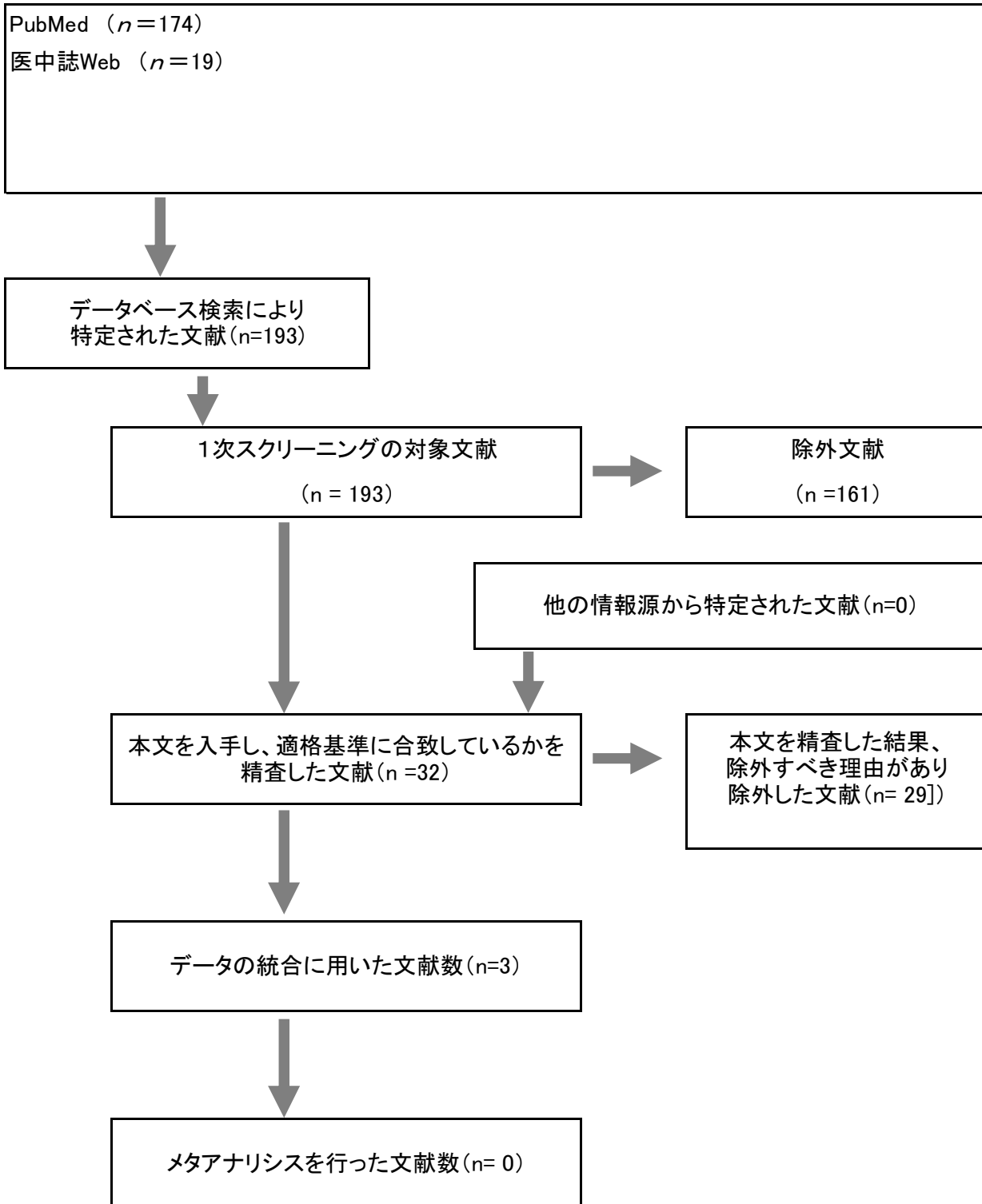
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる

可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-6【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: 極らくらくEX(イーエックス)



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)

No.	著者名(海外の境間に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PIGO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取期間等))	対照(プラセボ、同もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	S.M. Ostojic, M. Arsic, S. Prodanovic, J. Vukovic, M. Zlatanovic (Serbia)	Research in Sports Medicine, 15, 113-124, 2007	Glucosamine administration in athletes: effects if recivert if acute knee injury	無作為化二重盲検並行群間比較試験	[P]健康成人 [I] グルコサミン塩酸塩の経口摂取 [C] プラセボ比較 [O] 膝関節の痛み	セルビアスポーツ医学研究所	平均年齢25歳の健康成人121名で試験開始し、最終的に108名を解析、全て男性。 介入群: 56名 対照群: 52名	グルコサミン塩酸塩 1500mg/日で4週間摂取	プラセボ (セルロース)	FAS (ランダム化121名、最終解析108名)	Visual Analog Scale (VAS)、膝関節の曲げ伸ばしの角度、膝関節の晴れの程度	無		試験食品の摂取に伴う医学的に問題のある変化はないと判断された。 査読あり
2	R. Braham, B Dawson, C. Goodman (Australia)	Br J Sports Med, 37, 45-49, 2003	The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain	無作為化二重盲検並行群間比較試験	[P]健康成人 [I] グルコサミン塩酸塩の経口摂取 [C] プラセボ比較 [O] 膝関節の痛み、可動域	西オーストラリア大学	20歳から70歳の健康成人50名で試験開始し、最終的に46名を解析 介入群: 24名 対照群: 22名	グルコサミン塩酸塩 2000mg/日で12週間摂取	プラセボ (ラクトース)	FAS (ランダム化50名、最終解析46名)	Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS)	無		試験食品の摂取に伴う医学的に問題のある変化はないと判断された。 査読あり
3	太田勝次 高尾祐一 鈴木直子 山下慎一郎 高良毅	新薬と臨床 65(7), 44-54, 2016	グルコサミン塩酸塩の摂取がヒトの膝の痛みと膝特異的QOLに及ぼす影響	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	[P] 膝痛を感じる以外は健康な日本人男女 Kellgren-Lawrence (K-L) 分類にてグレード0~1 [I] グルコサミン塩酸塩1500mg/日で3ヶ月間の経口摂取 [C] プラセボ比較 [O] 膝関節の痛み、QOL (Japanese Knee Osteoarthritis Measure (JKOM))	医療法人社団 盛心会 タカラクリニック	40歳代を中心とした健康成人22名で試験開始し、最終的に14名を解析。 介入群: 7名 対照群: 7名	グルコサミン塩酸塩 1500mg/日で12週間摂取	プラセボ (デキストリン)	PPS解析 (ランダム化22名、最終解析14名)	Visual Analog Scale (VAS)を含むJKOM評価	高感度C反応性タンパク、インターロイキン-6		試験食品の摂取に伴う医学的に問題のある変化はないと判断された。 査読あり

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Grover AK, Samson SE.	Nutr J. :2016 Jan 5;15:1	Benefits of antioxidant supplements for knee osteoarthritis: rationale and reality	総説のため除外
2	Kanzaki N, Ono Y, Shibata H, Moritani T.	Clin Interv Aging. :2015;10:1743-53	Glucosamine-containing supplement improves locomotor functions in subjects with knee pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	5種類の成分を配合したサプリメントを摂取する試験のため除外
3	Meyer R.	Ann Rheum Dis. :2015 May;74(5):e35	Does MOVES move the needle?	報告書のため除外
4	Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB.	Am J Sports Med. :2015 Mar;43(3):734-44	Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents.	総説のため除外
5	Fransen M, Day RO.	Ann Rheum Dis. :2014 Jul;73(7):e41	Response to A. G. Helg's comments on the LEGS study.	報告書のため除外
6	Helg AG.	Ann Rheum Dis. :2014 Jul;73(7):e40	What and what not to conclude from the results of the LEGS study?	報告書のため除外
7	Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, Jan S, March L, Edmonds J, Norton R, Woodward M, Day R.	Ann Rheum Dis. :2015 May;74(5):851-8	Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens.	総説のため除外
8	Fu MY, Zhang ZL.	Zhongguo Zhen Jiu. :2011 Dec;31(12):1062-6	[Knee osteoarthritis treated with acupuncture at the points selected according to syndrome differentiation: a randomized controlled trial].	針治療における文献のため除外
9	Kanzaki N, Saito K, Maeda A, Kitagawa Y, Kiso Y, Watanabe K, Tomonaga A, Nagaoka I, Yamaguchi H.	J Sci Food Agric. :2012 Mar 15;92(4):862-9	Effect of a dietary supplement containing glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and quercetin glycosides on symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	OA患者に対する試験のため除外
10	Jüni P.	Z Orthop Unfall. :2010 Dec;148(6):622-4	[Interview - cartilage components do not help against arthritis].	報告書のため除外
11	Marti-Bonmati L, Sanz-Requena R, Rodrigo JL, Alberich-Bayarri A, Carot JM.	Eur Radiol. :2009 Jun;19(6):1512-8	Glucosamine sulfate effect on the degenerated patellar cartilage: preliminary findings by pharmacokinetic magnetic resonance modeling.	OA患者に対する試験のため除外
12	Clegg DO, Reda DJ, Harris L et al.	J Pain Palliat Care Pharmacother. :2008;22(1):39-43	The NIH Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT)	グルコサミン塩酸塩とコンドロイチン硫酸を併用した場合のOA患者に対するメタアナリシスのため除外
13	Callaghan M, Pye S.	Emerg Med J. :2008 May;25(5):285-7	Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1. The effects of glucosamine on osteoarthritis of the knee joint.	総説のため除外
14	Mehta K, Gala J, Bhasale S, Naik S, Modak M, Thakur H, Deo N, Miller MJ.	BMC Complement Altern Med. :2007 Oct 31;7:34	Comparison of glucosamine sulfate and a polyherbal supplement for the relief of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial	OA患者に対する試験のため除外
15	Christgau S, Henrotin Y, Tankó LB, Rovati LC, Collette J, Bruyere O, Deroisy R, Reginster JY.	Clin Exp Rheumatol. :2004 Jan-Feb;22(1):36-42	Osteoarthritic patients with high cartilage turnover show increased responsiveness to the cartilage protecting effects of glucosamine	OA患者に対する試験のため除外
16	J Fam Pract. 2003 Dec;52(12):919-20. No abstract available.	Longyhore DS, Seaton TL	Glucosamine and chondroitin effective for knee osteoarthritis.	グルコサミン塩酸塩とコンドロイチン硫酸を併用した場合のOA患者に対する試験
17	BMJ. 2001 Oct 27;323(7319):1003; author reply 1004	Sonnino D.	Glucosamine for osteoarthritis. Patients' welfare should be primary concern.	報告書のため除外
18	Mil Med. 1999 Feb;164(2):85-91.	Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG, Masure JC, Kim PD	Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study.	グルコサミン塩酸塩、コンドロイチン硫酸塩、アスコルビン酸マグネシウムを併用した試験のため除外
19	Osteoarthritis Cartilage. 1994 Mar;2(1):51-9.	Noack W, Fischer M, Förster KK, Rovati LC, Setnikar I.	Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee.	グルコサミン塩酸塩の安全性に関する試験のため除外
20	Arzneimittelforschung. 1994 Jan;44(1):75-80.	Reichelt A, Förster KK, Fischer M, Rovati LC, Setnikar I.	Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study.	グルコサミン塩酸塩の安全性に関する試験のため除外
21	薬理と治療、44巻5号 Page725-735(2016.05)	服部 達昭(世田谷自然食品), 村田 理恵, 深川 光彦, 朝長 昭仁, 長岡 功	移動機能の低下を感じている健康者を対象とした、グルコサミンとコンドロイチンを主体とするサプリメントの歩行能力改善効果。ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	グルコサミン塩酸塩とコンドロイチンを併用した試験のため除外
22	薬理と治療、43巻7号 Page1017-1023(2015.07)	神崎 範之(サントリーウェルネス健康科学研究所), 出雲 貴幸, 柴田 浩志, 渡邊 景太, 朝長 昭仁, 長岡 功	グルコサミン塩酸塩、コンドロイチン硫酸およびケルセチン配糖体を含む食品の膝関節機能に対する有効性に関する研究。K-L分類による層	グルコサミン塩酸塩とコンドロイチン硫酸とケルセチンを併用した試験のため除外
23	新薬と臨床、62巻9号 Page1758-1768(2013.09)	横井 香里(日本水産生活機能科学研究所), 藤本 祐二	N-アセチルグルコサミン含有食品の膝関節痛および軟骨代謝マーカーに対する効果	アセチルグルコサミンのため除外
24	新薬と臨床、60巻7号 Page1476-1482(2011.07)	後関 直美(オリヒロブランド), 鈴木 直子, 椎塚 話仁, 山本 和雄, 高良 毅	グルコサミンおよびコンドロイチン硫酸塩含有サプリメントの膝関節痛への効果	グルコサミンとコンドロイチン硫酸を併用した試験のため除外
25	Journal of Bone and Mineral Metabolism、26巻3号 Page279-287(2008.04)	Kawasaki Takayuki(順天堂大学 医学部整形外科学講座), Kurosawa Hisashi, Ikeda Hiroshi, Kim Sung-Gon, Osawa Aki, Takazawa Yuji, Kubota Mitsuaki, Ishijima Muneaki	家庭での運動療法を併用した変形性膝関節症治療へのグルコサミンまたはリセドロン酸の付加的効果。18か月間の前向きランダム化試験 (Additive effects of glucosamine or risedronate for the treatment of osteoarthritis of the knee combined with home exercise: a prospective randomized 18-month trial)(英語)	OA患者に対する試験のため除外
26	薬理と治療、34巻1号 Page149-165(2006.01)	波多野 健二(宝酒造), 林田 賢治, 中川 聡史, 宮国 洋一郎	N-アセチルグルコサミン配合調製豆乳の変形性膝関節症に対する長期摂取時の有効性および安全性の検討	アセチルグルコサミンのため除外
27	新薬と臨床、54巻2号 Page167-179(2005.02)	梶本 修身(大阪外国語大学 保健管理センター), 宮林 紀子, 中川 聡史, 梶本 佳孝	変形性膝関節症に対するグルコサミン配合食品の有効性	OA患者に対する試験のため除外
28	臨床と研究、80巻7号 Page1403-1411(2003.07)	速水 泰彦(行岡医学研究会行岡病院), 七川 敬次	変形性膝関節症患者に対するグルコサミン塩酸塩、サメ軟骨抽出物及び西洋イラクサ根エキス配合食品の有効性	グルコサミンとその他成分と併用した試験のため除外
29	日本臨床栄養学会雑誌、20巻1号 Page41-47(1998.05)	梶本 修身(大阪外国語大学保健管理センター), 坂本 廣司, 高森 吉守, 他	変形性膝関節症に対するグルコサミン塩酸塩の治療効果	OA患者に対する試験のため除外

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-9【様式例 添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名:極らくらくEX(イーエックス)

No.	研究実施者	臨床研究登録データベース名	タイトル	状態(研究実施中等)
1		—		

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-10【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	長岡 功ら, “臨床におけるサプリメント; グルコサミン,” Progress in Medicine 24(6); 1515-1520, 2004
2	“Patterns of Medication Use in the United States 2006,” Slone Epidemiology Center (Boston Univ.)
3	“特集 グルコサミン,” 健康産業新聞 第1570号 (2015年 4月15日)
4	AC Gelber, “Conventional medical therapy for osteoarthritis: current state of the evidence,” Current Opinion in Rheumatology 27(3); 312-317, 2015
5	“「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告 (2012年4月、消費者庁)”
6	21世紀における国民健康づくり運動<健康日本21> http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21_11/top.html
7	Yoshimura N et al., “Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study,” J. Bone Miner. Metab. 27(5); 620-628, 2009
8	柳川和優ら, 「足関節可動域の制限が歩行動作に及ぼす影響」 広島体育学研究 42: 1~10, 2016
9	「関節運動制限が歩行安定性に及ぼす影響」~体感加速度の変動制による検討 ~

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる

可能性があるので注意すること。

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)

対象	成人健康者(治療が必要な疾病者を除く)
介入	グルコサミン塩酸塩の経口摂取
対照	グルコサミン塩酸塩を経口摂取しない

アウトカム	炎症マーカー
-------	--------

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。
 *NA: 該当せず
 *NS: 有意差なし
 各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究	研究コード	研究デザイン	バイアスリスク								非直接性*					各群の前後の値								介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント		
			①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	p値	介入群 (前値)	介入群 (摂取終了直後値)				介入群 平均差	p値
			ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT, FAS, PPS	不完全アウトカムデータ																				
3		ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	高感度CRP (mg/dL)	0.05	0.02	-0.03	-	0.1	0.06	0.01	-	0.04	-	介入による有意なスコア低下は認められなかった。	
																IL-6 (pg/dL)	1.42	1.47	0.05	-	0.8	0.88	0.04	-	-0.01	-	介入による有意なスコア低下は認められなかった。	

コメント(該当するセルに記入)

3						解析がPPSのため	脱落者が出た結果、母集団の数がやや少ないため		試験食品は試験実施の企業より提供されているため																			
---	--	--	--	--	--	-----------	------------------------	--	-------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

対象	健康男子(治療が必要な疾病者を除く)
介入	グルコサミン塩酸塩の経口摂取
対照	グルコサミン塩酸塩を経口摂取しない

* 各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

* NA: 該当せず

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他 (出版バイアスなど)*	上昇要因 (観察研究)	各群の前後の値							介入群 vs 対照群 平均差	コメント	
								効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	介入群 (前値)	介入群 (後値)	介入群 平均差			
膝の可動域	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 /1	0	0	0	NA	-1	NA	膝の伸展性(°)		141.2	161.5	20.3	143.8	173.1	29.3	9.0	4週間後に、膝の伸展性が介入群は、対照群と比較して有意に改善
								膝の屈曲性(°)		115.8	131.1	15.3	119.1	142.8	23.7	8.4	4週間後に、膝の屈曲性が介入群は、対照群と比較して有意に改善
膝関節の違和感	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 /3	0	0	0	-1	-1	NA	VAS	安静時のVAS	3.3	2.1	-1.2	3.2	2.1	-1.1	0.1	4週間後に、安静時のVAS値は、介入群、比較群共に有意な差が出なかった。
									歩行時のVAS	5.1	4.1	-1.0	5.2	3.8	-1.4	-0.4	4週間後に、歩行時のVAS値は、介入群、比較群共に有意な差が出なかった。
									VAS(mm)	69.1	35.1	-34.0	72.4	21.6	-50.8	-16.8	介入により膝の痛みの程度を示すVAS値が有意に低下した。
								膝の腫れ(%)		9.8	6.0	-3.8	10.2	5.8	-4.4	-0.6	4週間後に、膝の腫れの程度は、介入群、比較群共に有意な差が出なかった。
								JKOS総得点(点)		45.3	36.1	-9.2	40.0	31.7	-8.3	0.9	介入による有意なスコア低下は認められなかった。
								KOOS	膝関連の生活の質	27	32	5.0	34	42	8.0	3.0	8週後、12週後にKOOS項目の膝関連の生活の質に関して、介入群は対照群と比較して有意に改善
									痛み	49	54.0	5.0	55	60	5.0	0.0	12週後にKOOS項目の痛みに関して、介入群は対照群と比較して有意な差が出なかった。
									症状	41	50.0	9.0	48	54	6.0	-3.0	12週後にKOOS項目の症状に関して、介入群は対照群と比較して有意な差が出なかった。
									日常生活機能	56	62.0	6.0	61	67	6.0	0.0	12週後にKOOS項目の日常生活機能に関して、介入群は対照群と比較して有意な差が出なかった。
									スポーツレクリエーション機能	46	46.0	0.0	40	53	13.0	13.0	12週後にKOOS項目のスポーツレクリエーション機能に関して、介入群は対照群と比較して有意な差が出なかった。
総得点		49	54.0	5.0	53	60	7.0	2.0	12週後にKOOS項目の総得点に関して、介入群は対照群と比較して有意な差が出なかった。								
炎症バイオマーカーの評価	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 /1	0	0	-1	NA	-1	NA	高感度CRP (mg/dL)		0.05	0.02	-0.03	0.1	0.06	0.01	0.0	介入による有意なスコア低下は認められなかった。
								IL-6 (pg/dL)		1.42	1.47	0.05	0.8	0.88	0.04	0.0	介入による有意なスコア低下は認められなかった。

コメント(該当するセルに記入)

						1報のため非一貫性を評価できないため	不明										
						3報のうち2報で有意差が観察されたことから、評価は中程度と判断した	不明										
						1報のため非一貫性を評価できないため	不明										

リサーチ クエスション	非疾病罹患患者(健常範疇の成人)が、グルコサミン塩酸塩を経口摂取した場合、 膝関節に影響を及ぼすか。
P	非疾病罹患患者(健常範疇の成人男女)
I(E)	グルコサミン塩酸塩の経口摂取
C	プラセボ

O1	膝関節の可動域
バイアスリスクの まとめ	評価対象論文から読み取り切れない項目もあるが、エビデンス総体に大きく影響する リスクはなかった。
非直接性の まとめ	リサーチクエスションとの間に大きな隔たりはなかった。
非一貫性その他 のまとめ	非一貫性については、採用論文3報のうち膝関節の可動域を評価している論文は1報のみで あるため評価できない。しかし選択評価した1論文の結果は、複数の参考文献における報告 内容とも齟齬はなく、無視できない異質性は見出されなかった。
コメント	本研究レビューにて、1報が抽出された。健常成人が少なくとも1.5g/日のグルコサミン塩 酸塩を4週間以上間摂取した場合、膝関節の動きを改善することが結論として導かれる。

O2	膝関節の違和感
バイアスリスクの まとめ	サンプルサイズが小さいことが懸念されるものの、エビデンス総体に大きく影響する無視でき ないリスクはなかった。
非直接性の まとめ	リサーチクエスションとの間に大きな隔たりはなかった。
非一貫性その他 のまとめ	採用論文1における膝関節のVASスコアや腫れの評価においてプラセボ群と比較して有意 差はなかった。しかし採用論文2におけるKOOS(膝関連の生活の質)の評価および採用論 文3におけるVASスコアの評価は、プラセボ群と比較して実験群で有意な改善が見られた。 以上のことから非一貫性は中程度と判断した。
コメント	本研究レビューにて、3報が抽出された。健常成人が少なくとも1.5g/日のグルコサミン塩酸塩 を4週間以上摂取した場合、膝関節の違和感が改善することが結論として導かれる。

O3	炎症マーカー
バイアスリスクの まとめ	評価対象論文から読み取り切れない項目もあるが、エビデンス総体に大きく影響する リスクはなかった。
非直接性の まとめ	リサーチクエスションとの間に大きな隔たりはなかった。
非一貫性その他 のまとめ	非一貫性については、採用論文3報のうち炎症マーカーを評価している論文は1報のみで あるため評価できない。しかし評価した1論文の結果は、複数の参考文献における報告内容と も齟齬はなく、無視できない異質性は見出されなかった。
コメント	本研究レビューにて、1報が抽出された。健常成人が少なくとも1.5g/日のグルコサミン塩 酸塩を12週間摂取した場合では、炎症マーカーにおける差が出なかった。これは、健常者を 中心としたため、炎症バイオマーカーが低値となり、変動が少ないと考えらえる。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる
可能性があるため注意すること。

商品名:極らくらくEX(イーエックス)

1. SRIにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

・膝の可動域について

選択した査読付き1報にて、グルコサミン塩酸塩1.5g/日を4週間摂取することで、膝の曲げ伸ばし時の可動域が拡大していくことが示された。膝の可動域の大きさは、歩行をする上で重要である。膝の可動域を制限した場合、歩行能力が落ちる報告がされている(参考文献No.8)。また、変形性膝関節症の治療の一つとして関節可動域訓練のリハビリがあり、ストレッチなどを行うことにより、膝の可動域が改善され、歩行などの運動能力が改善する報告例がある(参考文献No.9)。これらのことから、膝の曲げ伸ばしの可動域が拡大することで、歩行時の膝への負担が軽減されると考えられる。

・膝の違和感の軽減について

選択した査読付き3報にて、グルコサミン塩酸塩1.5g/日または2.0g/日を4週間以上摂取することで、膝の違和感を軽減することが示唆された。

評価した3報の内、グルコサミン塩酸塩1.5g/日摂取した2報はVAS値を用いている。1報は、4週間後に評価して有意差がないとなったが、もう1報の12週間後の評価では、有意差ありとなった。KOOS評価の内、膝関連の生活の質に関して、8週間後、12週間後に、介入群は対照群に関して有意差が出た。その他のKOOS項目の痛み、症状、日常生活機能、スポーツレクリエーション機能、総得点においては、12週間後において、介入群は対照群と比較して有意な差が出なかった。グルコサミン塩酸塩2.0g/日摂取した1報は、8週間後から有意差が出ている。これらのことから、グルコサミン塩酸塩は、8週間以上摂取しないと改善効果が表れにくいと思われる。グルコサミン塩酸塩を1.5g/日、12週間以上摂取すると膝の違和感が軽減されることが示唆される。

・炎症マーカーについて

選択した査読付き1報にて、グルコサミン塩酸塩1.5g/日を12週間摂取したが、炎症マーカーにおいて有意な差が出なかった。これは、健康な成人を対象としたため、炎症マーカーの数値が低く、変動が少なかったと考えられる。

炎症マーカーが基準値以下であるがVAS値が有意に改善していることから、膝痛を感じているが病気ではな違和感を感じたり僅かに痛いということが推察されることから、膝の違和感が軽減することが示唆された。

選択した査読付き3論文より、グルコサミン塩酸塩1.5g/日を経口摂取することで、膝の可動域の改善と膝の違和感が軽減すると結論づけた。

以上の結果から、「本品には、グルコサミン塩酸塩が含まれます。グルコサミン塩酸塩にはひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能」という機能性とした。

選択した論文内容の妥当性・信頼性について検討した結果、3報の内1報はサンプルサイズがやや小さく民間企業による臨床試験でありバイアスが懸念されるものの、各種バイアスをはじめ科学的根拠の質に重大な影響を及ぼす深刻なリスクや問題は無いと判断する。

2. 食品性状

本品は、錠剤を採用している。採用した文献の内1報で同様に錠剤を利用して試験を行っている。他にカプセルにて試験を実施した物もあるが、どちらも同じような結果であることから、本品における機能性関与成分の効果の違いはないと考えられる。

3. 対象者

採用した論文より、膝に違和感を持つことがあり病者ではない、成人健常者とした。

4. 外挿性について

評価した3報の内、2報は健康成人を対象としているが、日本人以外を被験者としている。日本人以外であるが、生活レベルは、日本と同程度と考えられ、残りの1報では1.5g/日の経口摂取で有意に改善結果が得られていることから、日本以外で実施された文献も日本人に外挿可能であると考えられる。

5. 一日の摂取量

評価した3報の内、1報は一日の摂取量が2.0g/日であるが、残りの2報は1.5g/日であった。膝関節の改善効果は、1.5g/日以上で改善していることから、本届出食品の一日摂取量目安は、1.5g/日とし、評価文献における同等の改善効果が得られると考えられる。

6. その他

表示しようとする機能性は、「本品には、グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立つ、関節軟骨を保護する機能が報告されています。ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。」である。本表現は機能性表示食品の届出等に関するガイドラインにおける「可能な機能性表示の範囲:②身体の生理機能、組織機能の良好な維持に適する又は改善に役立つ旨」に沿うものとする。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	極らくらくEX（イーエックス）
機能性関与成分名	グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン
表示しようとする機能性	本品には、 <u>グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。</u> ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

□最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

(研究計画の事前登録)

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験（ヒト試験）の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

(臨床試験（ヒト試験）の実施方法)

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
- 別紙様式（V）-2 を添付

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

（臨床試験（ヒト試験）の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{註1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- （機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
- （PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- （検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

様式を用いて、全ての検索式を記載している。

- (研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として) 別紙様式（V）-9 その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

研究レビューの方法や結果等について、

- 別紙様式（V）-4 を添付している。
- データベース検索結果が記載されている^{注3}。
- 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
- 文献検索リストが記載されている^{注3}。
- 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。
- 参考文献リストが記載されている^{注3}。
- 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
- 全体サマリーが記載されている^{注3}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる）

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：本製品「極らくらくEX（イーエックス）」に含まれる機能性関与成分グルコサミン塩酸塩を健常人が経口摂取した際の関節軟骨に影響を及ぼすのかについての研究レビュー

商品名：極らくらくEX（イーエックス）

機能性関与成分名：グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン

表示しようとする機能性：本品には、グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。

作成日：2020年1月13日

届出者名：株式会社ディーエイチシー

抄 録

目的：健常人がグルコサミン塩酸塩を経口摂取した場合、関節軟骨に影響を及ぼすかについて、臨床論文の検索とレビューを行い検証することを目的とした。

方法：主要データベースとして英語論文は PubMed、日本語論文は医中誌 Web を用い、臨床論文を検索した。設定した適格基準に基づき臨床試験論文を抽出し、研究レビューにより検証した。

結果：上記データベースより適格基準に合致した1件の論文が採用された。採用文献のグルコサミン塩酸塩1日摂取量は、1500 mg であった。採用文献は関節軟骨に関する指標軟骨II型コラーゲン分解マーカー（CTXII）、軟骨II型コラーゲン合成マーカー（CPII）を評価していた。関節負荷強度及び変動による層別解析の結果、関節負荷の小さい被験者において、有意なCTXII値の減少が認められ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

た。また、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアス（出版バイアス）などについて、無視できない深刻なリスク・問題等は無かった。

結論: 関節負荷強度の小さい健常人がグルコサミン塩酸塩を少なくとも 1500 mg 以上経口摂取した場合、過剰な軟骨分解が抑制されることによって関節軟骨を維持することが本研究レビューによって導かれた。

はじめに

3 論拠

グルコサミンはアミノ糖の一種であり、生体内で N-アセチル化を受け、ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸をはじめとする軟骨グリコサミノグリカンを構成する^[1]。すなわち、グルコサミンは軟骨の恒常性を維持する重要な基本成分のひとつと言える。グルコサミンは関節不快に対応した天然物由来サプリメントとしてグローバルに使用されており、米国では 45 歳から 64 歳までの約 7% が、65 歳以上では約 9% がグルコサミンを摂取しているとの統計データが 2006 年に公開されている^[2]。日本でもグルコサミンのサプリメント用途のニーズは高く、昨今の国内流通量は 1,350 t と推定されている^[3]。欧米を中心にグルコサミンの変形性関節症に対する効果の議論が展開されているところであるが^[4]、健常範疇のヒト関節軟骨に及ぼすグルコサミンの効果の検証は不十分と考えられることから本研究レビューを実施した。

4 目的

P（参加者）	健常人
I（介入特性）	グルコサミン塩酸塩の経口摂取
C（比較対照）	プラセボの経口摂取
O（評価項目）	関節軟骨に影響を及ぼすか
研究デザイン	ランダム化比較試験（RCT）

方法

5 プロトコールと登録

◇ “「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告（2012 年 4 月、消費者庁）」^[5]ならびに、「Minds 診断ガイドライン作成の手引き（2014 年、医学書院）」^[6]を参考にした。

◇未登録。

6 適格基準

別紙様式 (V) -4【添付ファイル用】

◇ 研究の特性

リサーチクエスチョン: グルコサミン塩酸塩を健常範疇の者が、経口摂取した場合、関節軟骨に影響を及ぼすか。

P (参加者): 健常人

I (介入特性): グルコサミン塩酸塩の経口摂取

C (比較対照): プラセボの経口摂取

O (評価項目): 関節軟骨に影響を及ぼすか

研究デザイン: ランダム化比較試験 (RCT)

◇ 報告の特性

年数: データベースに登録されている全期間を対象

言語: 英語及び日本語

発表状態: 査読付き論文

7 情報源

情報源の特性と最終検索日

英語論文	PubMed	公開情報の収録期間: 1946年～2020年 最終検索日: 2020年12月17日
日本語論文	医中誌 Web	公開情報の収録期間: 1983年～2020年 最終検索日: 2020年12月17日

#8 検索

◇ PubMed

各ステップでの論文数は [別紙様式 (V)-5] に示す。

#	検索式
1	"glucosamine"[MeSH Terms] OR "glucosamine"[All Fields]
2	"cartilage"[MeSH Terms] OR "cartilage"[All Fields]
3	"human s"[All Fields] OR "humane"[All Fields] OR "humanely"[All Fields] OR "humaneness"[All Fields] OR "humanism"[MeSH Terms] OR "humanism"[All Fields] OR "humanities"[MeSH Terms] OR "humanities"[All Fields] OR "humanity"[All Fields] OR "humanity s"[All Fields] OR "humanization"[All Fields] OR "humanize"[All Fields] OR "humanizes"[All Fields] OR "humanizing"[All Fields] OR "humanness"[All Fields] OR "humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields] OR ("adult"[MeSH

別紙様式 (V) -4【添付ファイル用】

	Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adults"[All Fields]) OR ("healthies"[All Fields] OR "healthy"[All Fields]) OR ("volunteer s"[All Fields] OR "volunteered"[All Fields] OR "volunteers"[MeSH Terms] OR "volunteers"[All Fields] OR "volunteer"[All Fields] OR "volunteering"[All Fields])
4	#1 AND #2
5	#1 AND #2 AND #3

◇ 医中誌 Web

各ステップでの論文数は [別紙様式 (V)-5] に示す。

#	検索式
1	Glucosamine/TH or グルコサミン/AL
2	(Glucosamine/TH or グルコサミン/AL) and (RD=ランダム化比較試験 and CK=ヒト)

9 研究の選択、#10 データの収集プロセス

【文献報告の選択と抽出】

#6 適格基準に基づき、まずレビューワー A、B の2名が独立してスクリーニングを実施した。その後 A と B が抽出結果を照合することで論文を選択し、最終的に A が総括した。また、お互いの評価結果に異なる点がないかを確認した。意見に相違があった場合には、話し合いの上で解決するか、レビューワー C が加わり、意見を取りまとめた。対象論文に至るまでの流れを [別紙様式 (V)-6]、採用文献を [別紙様式 (V)-7]、除外文献を [別紙様式 (V)-8] に示す。

#11 データ項目

評価対象論文について、文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、アウトカム、害、査読の有無について [別紙様式 (V)-7] に記載した。

#12 個別の研究のバイアス・リスク

個別研究のバイアスリスク評価は、選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアス、選択的アウトカム報告、その他のバイアスを [低 (0)、中/疑い (-1)、高 (-2)] で評価した。それぞれの評価結果をまとめ、[低 (0)、中 (-1)、高 (-2)] で評価をし、個別研究の全体バイアスリスクとした。

#13 要約尺度、#14 結果の統合、#16 追加的解析

定性的研究レビューを行ったため、結果の統合はしておらず、追加的解析は未実施とした。

#15 全研究のバイアス・リスク

全研究のバイアスリスク評価は、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアスを [低 (0)、中/疑い (-1)、高 (-2)] で評価した。エビデンスの強さは、[強 (A)、中 (B)、弱 (C)、非常に弱 (D)] の4段階で評価した。

結果

#17 研究の選択

採用論文の抽出までの過程を [別紙様式 (V)-5: データベース検索結果] および [別紙様式 (V)-6: 文献検索フローチャート] に示す。PubMed、医中誌 Web のデータベースを用いて文献抽出を行った。データベース検索から 484 報の論文報告が特定され、これらを 1 次スクリーニングの対象母集団とした。論題と必要に応じて要旨を閲覧したスクリーニングにおいて 8 報に絞り込んだ。本文を入手し適格基準への合致を精査した 2 次スクリーニングの結果として、査読付き論文 1 報を最終評価対象とした。当該文献の内容骨子は、[別紙様式 (V)-7: 採用文献リスト] へ記した。採用に至らなかった 7 件については除外理由を [別紙様式 (V)-8: 除外文献リスト] に記載した。

#18 研究の特性

[別紙様式 (V)-7: 採用文献リスト] に詳細を記載した。採用文献は [別紙様式 (V)-8: 除外文献リスト] に記載された除外文献 No. 5 (*Mol Med Rep.*, 7 (3), 742-746, 2013) と同一臨床試験であり、関節負荷強度などによる層別解析を行った追加報告であった。臨床試験は RCT で行われており、日本で実施されていた。被験者は自転車競技選手である健常人で、年齢は 18~32 歳、対象者数は 27 名であった。グルコサミン塩酸塩 1500 mg を 3 ヶ月間経口摂取させ、関節軟骨の評価指標である軟骨 II 型コラーゲン分解マーカー (CTXII)、軟骨 II 型コラーゲン合成マーカー (CPII) にどのような影響を及ぼすのか調査していた。層別解析は、被験者の CTX-II 値が 500 ng/mmol Cr 未満・以上の者で、さらに骨 I 型コラーゲン分解マーカー (NTx) 値の変動が試験期間中 20 % 以内の者で実施していた。

#19 研究内のバイアスリスク

[別紙様式 (V)-11a: 各論文の質評価シート (臨床試験)] に詳細を記載した。臨床試験は二重盲検で行われており、FAS 解析であった。各バイアスリスクを評価

別紙様式 (V) -4【添付ファイル用】

した結果、中 (-1) に該当する項目がいくつか存在したが、個別研究内において、無視できない深刻なリスク・問題等はそれぞれ無いと判断した。そのため、バイアスリスクは中 (-1) または低 (0) とした。被験者は日本人であったため、非直接性は低 (0) とした。

#20 個別研究の結果

[別紙様式 (V)-7: 採用文献リスト、(V)-11a: 各論文の質評価シート (臨床試験)] に詳細を記載した。

[採用文献: 百村 励ら (薬理と治療, 45 巻, 11 号, 1843-1850, 2017)]

採用文献は [別紙様式 (V)-8: 除外文献リスト] に記載された除外文献 No. 5 (*Mol Med Rep.*, 7 (3), 742-746, 2013) と同一臨床試験であった。除外文献 No. 5 は自転車競技選手 41 名を対象とし、3 ヶ月間グルコサミン塩酸塩 1.5 g/日 または 3.0 g/日 を摂取させていた。その結果、CTX-II および CPII とともにプラセボ群と比較して有意差は認められなかった。この結果を受けて、採用文献では関節負荷強度などによる層別解析を行うことで関節負荷の小さい者に対するグルコサミン塩酸塩の効果を検討していた。採用文献の被験者は 18~32 歳の自転車競技選手 27 名で、食生活や練習量はほとんど同じであった。介入群 (14 名) はグルコサミン塩酸塩 1500 mg/日を、プラセボ群 (13 名) はコーンスターチ 900 mg を摂取していた。被験者は自転車競技選手であるが、CTX-II の値が 469.2 ± 235.4 ng/mmol Cr であり、関節負荷の小さい非運動者の平均約 500 ng/mmol Cr とほぼ同程度であった。層別解析は、CTX-II 値が 500 ng/mmol Cr 以上の関節負荷の大きい者 (9 名) と 500 ng/mmol Cr 未満の関節負荷の小さい者 (18 名) で行い、さらにそれぞれ試験期間中における骨 I 型コラーゲン分解マーカー (NTx) 値の変動が 20 % 以内の関節負荷の変動が小さい者 (それぞれ 8 名、13 名) で実施していた。評価項目には、軟骨 II 型コラーゲン分解マーカー (CTX-II)、軟骨 II 型コラーゲン合成マーカー (CPII) を採用していた。研究デザインは RCT であった。グルコサミン塩酸塩 1500 mg/日 を 3 ヶ月間摂取させた結果、CTX-II 値が 500 ng/mmol Cr 未満の被験者において、CTX-II 値の減少傾向が認められた ($p=0.05$)。さらに、CTX-II 値が 500 ng/mmol Cr 未満かつ NTx 値の変動が 20 % 以内の被験者において、有意な CTX-II 値の減少が認められた ($p<0.01$)。

#21 結果の統合

本研究レビューでは、研究の統合は未実施である。

#22 全研究のバイアスリスク

別紙様式 (V) -4【添付ファイル用】

[別紙様式 (V)-13 : エビデンス総体の質評価シート] ならびに [別紙様式 (V)-14: サマリーシート (定性的研究レビュー)] に記載した。

・バイアスリスク

採用文献は RCT であり、二重盲検であった。症例減少バイアスでは、FAS 解析であった。従って、全体のバイアスリスクは中/疑い (-1) とした。

・非直接性

本研究レビューで設定した PICO と採用された文献の PICO との間に大きな違いは認められなかった。従って、非直接性は、低 (0) と判断した。

・非一貫性

採用文献が 1 報であったため、非一貫性を評価することはできなかった。

・その他

出版バイアスの可能性も否定はできなかったため、中/疑い (-1) と判断した。

#23 追加的解析

本研究レビューでは、追加的解析は未実施である。

考察

#24 エビデンスの要約

本研究レビューで設定したリサーチクエスションは、「グルコサミン塩酸塩を健常範疇の者が、経口摂取した場合、関節軟骨に影響を及ぼすか。」である。適格基準に基づいて抽出した結果、文献 1 報が採用された。関節軟骨を評価する指標には、軟骨 II 型コラーゲン分解マーカー (CTX-II) 及び 軟骨 II 型コラーゲン合成マーカー (CPII) が採用されていた。CTX-II は II 型コラーゲンがコラーゲン分解酵素によって分解されることで生じ、CPII は II 型プロコラーゲンが成熟する際に生じる^[7]。これらは、軟骨に対する指標として広く用いられておりコンセンサスのとれているものである。従って評価指標は妥当である。被験者は自転車競技選手であり、CTX-II 値は 500 ng/mmol Cr を境界に、NTx 変動値は 20 % 未満内を基準に層別解析を実施していた。その結果、グルコサミン塩酸塩 1500 mg/日 を 3 ヶ月間摂取させた結果、CTX-II 値が 500 ng/mmol Cr 未満の被験者において、プラセボ群と比較して、CTX-II 値の減少傾向が認められた (p=0.05)。さらに、CTX-II 値が 500 ng/mmol Cr 未満かつ NTx 値の変動が 20 % 以内の被験者において、プラセボ群と比較した結果、有意に CTX-II 値の減少が認められた (p<0.01)。M. Yoshimura らの研究 ([別紙様式 (V)-8: 除外文献リスト] No. 6) によると、関節負荷の小さい非運動者の CTX-II 値は約 500 ng/mmol

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

Cr である一方で、関節負荷の大きいサッカー選手では 1400 ng/mmol Cr であることが報告されている^[8]。被験者とした自転車競技選手の CTX-II 値は 469.2 ± 235.4 ng/mmol Cr であることから、自転車競技選手は非運動者と同程度の関節負荷の小さい者であると言える。また、サッカー選手などの競技選手では関節負荷に伴う骨代謝の亢進により CTX-II 値とともに NTx 値が上昇することが報告されている^[8]。被験者の NTx 値 60.9 ± 20.5 nmol BCE/mmol Cr が非運動者の平均値（約 60 nmol BCE/mmol Cr）と同程度であることから自転車競技は関節負荷の小さい運動であると言える。以上の研究報告から、自転車競技選手である被験者は健常非運動者と同程度の関節負荷であると判断でき、CTX-II 値が 500 ng/mmol Cr 以上の者を関節負荷の大きい者、500 ng/mmol Cr 未満の者を関節負荷の小さい者として層別解析したことは妥当であると判断できる。M. Yoshimura らの研究では、さらに NTx 値を指標とする関節負荷変動が試験期間中 20 % 以内であることが報告されている^[8]。つまり、NTx 値が試験期間中 20 % 以上変動することは関節負荷が一定ではないこと（関節負荷が大きく変動したこと）を意味し、対象者に含むことは適切でないと考えられる。従って、NTx 値の変動が 20 % 以内の者を関節負荷の変動が小さい者とし層別解析することも適切である。以上の結果から、グルコサミン塩酸塩 1500 mg/日の経口摂取は関節負荷強度の小さい健常人の運動による軟骨 II 型コラーゲン分解マーカー（CTX-II）値の上昇を抑制することが認められた。この結果は、その他の臨床試験報告からも支持されるものである。プラセボ比較を実施していないため除外したが、M. Yoshimura らはサッカー選手にグルコサミン塩酸塩 1500 mg/日または 3000 mg/日を 3 ヶ月間継続摂取させることによって CTX-II 値が減少することを報告している^[8]。さらに摂取を中止すると値がベースラインと同程度まで戻ることも確認されている。被験者としたサッカー選手の運動負荷の影響は、全身軟骨において特に関節部軟骨に影響を及ぼすと考えられる。これらは、グルコサミン塩酸塩が CTX-II 値を減少させる要因である、つまり、関節部軟骨分解抑制に作用する成分であることを示すものである。

関節軟骨の物理的状态と CTX-II の関連性を示した研究報告がある^[9]。変形膝関節症患者に対してヒアルロン酸ナトリウムを膝関節注射したところ、主観的な歩行痛の減少につれ CTX-II 値も減少することが確認されている。また、MRI 測定による関節軟骨の減少と CTX-II 値の増加は相関関係があることも示されている^[10]。これらの報告は、CTX-II 値が関節軟骨の物理的状态を反映するものであることを意味していると考えられる。

従って、グルコサミン塩酸塩経口摂取が運動による過剰な軟骨分解を抑制することで軟骨機能を維持していると言える。

・研究レビューと表示しようとする機能性の関連性

表示しようとする機能性表示は「本品には、グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩にはひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、足の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。」である。本研究レビューで採用された文献の被験者は、プロ選手ではない自転車競技選手で試験期間中練習を実施していた。自転車競技は、関節負荷の小さい非運動者の CTX-II 値および NTx 値と同程度であることから関節負荷の小さい運動であると言える^[8]。従って、自転車競技選手が実施する自転車競技練習は、非運動者における運動や歩行などと同程度の関節負荷であると言える。以上より、表示する機能性「本品には、グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。」の下線部は、本研究レビューによって妥当であると考えられる。

・機能性関与成分の同等性

グルコサミン塩酸塩は分子量 215.63 の単一化合物で、その性状は基原によらず一定である。本製品に含まれるグルコサミン塩酸塩と採用文献で用いられているグルコサミン塩酸塩との間に定性的性状に違いはなく同等であると考えられる。従って、本研究レビューの結果は、本製品に含まれるグルコサミン塩酸塩にも適用できると判断した。

・食品の性状と一日摂取目安量

採用文献で用いられた食品形状は、カプセル形態であった。本製品の形状は錠剤であるが、グルコサミン塩酸塩において摂取形態による効果の有無の違いは報告されていない。本研究レビューで効果が認められた一日摂取量は、1500 mg であった。従って、製品の一日摂取目安量は、少なくとも 1500 mg が必要であ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

と考えられる。本製品には、グルコサミン塩酸塩が 1500 mg 含まれているため、本研究レビューの結果を本製品に適用できると判断した。

・対象者と外挿性

採用文献は 18～32 歳の日本人自転車競技選手を被験者としていた。被験者の自転車競技選手は関節負荷の小さい非運動者と同程度の CTX-II 値及び NTx 値であったことから、本研究レビューで導かれた結果は、健常人にも適応できる。また、未成年者が含まれている可能性があるが、厚生労働省が示す日本人の食事摂取基準（2020 年版）には、1～17 歳を小児、18 歳以上を成人とする旨が記載されている^[11]。従って、18 歳以上から健常成人としてみなすことに問題はないと判断した。

#25 限界

本研究レビューによって、グルコサミン塩酸塩経口摂取が運動による過剰な軟骨分解を抑制することで軟骨機能を維持することが認められた。しかしながら、評価した文献が 1 報であることに加え、出版バイアスの可能性を否定することはできない。今後さらなる臨床試験が望まれる。

#26 結論

本研究レビューによって、少なくともグルコサミン塩酸塩 1500 mg/日の経口摂取は、運動による過剰な軟骨分解を抑制することで軟骨機能を維持することが認められた。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューは、届出者が原料供給メーカーから提供を受けた。

各レビューワーの役割

レビューワー	役割
A（社外）M.S.	スクリーニング、選択論文の評価
B（社外）Ph.D.	スクリーニング、選択論文の評価
C（社外）Ph.D.	研究レビュー全体の統括

PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）の準拠

■ おおむね準拠している。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

【備考】

- ・ 上記様式に若干の修正を加えることは差し支えないが、PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）に準拠した、詳細な記載でなければならない（少なくとも上記項目に沿った記載は必須とする。）。
- ・ 2 段組にする等のレイアウト変更及び本文の文字数は任意とする。
- ・ 「はじめに」から「各レビューワーの役割」までの各項目については、上記様式とは別の適切な様式を用いて記載してもよい。この場合、当該項目の箇所には「提出資料〇〇に記載」等と記載すること。

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)

<p>タイトル: 本製品「極らくらくEX(イーエックス)」に含まれる機能性関与成分グルコサミン塩酸塩を健常人が経口摂取した際の関節軟骨に影響を及ぼすのかについての研究レビュー</p>
<p>リサーチクエスチョン: グルコサミン塩酸塩を健常範疇の者が、経口摂取した場合、関節軟骨に影響を及ぼすか。</p>
<p>日付: 2020年12月17日</p>
<p>検索者: レビューワーA、B</p>

PubMed		
#	検索式	文献数
1	"glucosamine"[MeSH Terms] OR "glucosamine"[All Fields]	23486
2	"cartilage"[MeSH Terms] OR "cartilage"[All Fields]	132171
3	"human s"[All Fields] OR "humane"[All Fields] OR "humanely"[All Fields] OR "humaneness"[All Fields] OR "humanism"[MeSH Terms] OR "humanism"[All Fields] OR "humanities"[MeSH Terms] OR "humanities"[All Fields] OR "humanity"[All Fields] OR "humanity s"[All Fields] OR "humanization"[All Fields] OR "humanize"[All Fields] OR "humanizes"[All Fields] OR "humanizing"[All Fields] OR "humanness"[All Fields] OR "humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields] OR ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adult s"[All Fields]) OR ("healthies"[All Fields] OR "healthy"[All Fields]) OR ("volunteer s"[All Fields] OR "volunteered"[All Fields] OR "volunteers"[MeSH Terms] OR "volunteers"[All Fields] OR "volunteer"[All Fields] OR "volunteering"[All Fields])	20433812
4	#1 AND #2	860
5	#1 AND #2 AND #3	446

#	検索式	文献数
1	Glucosamine/TH or グルコサミン/AL	2115
2	(Glucosamine/TH or グルコサミン/AL) and (RD=ランダム化比較試験 and CK=ヒト)	38

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

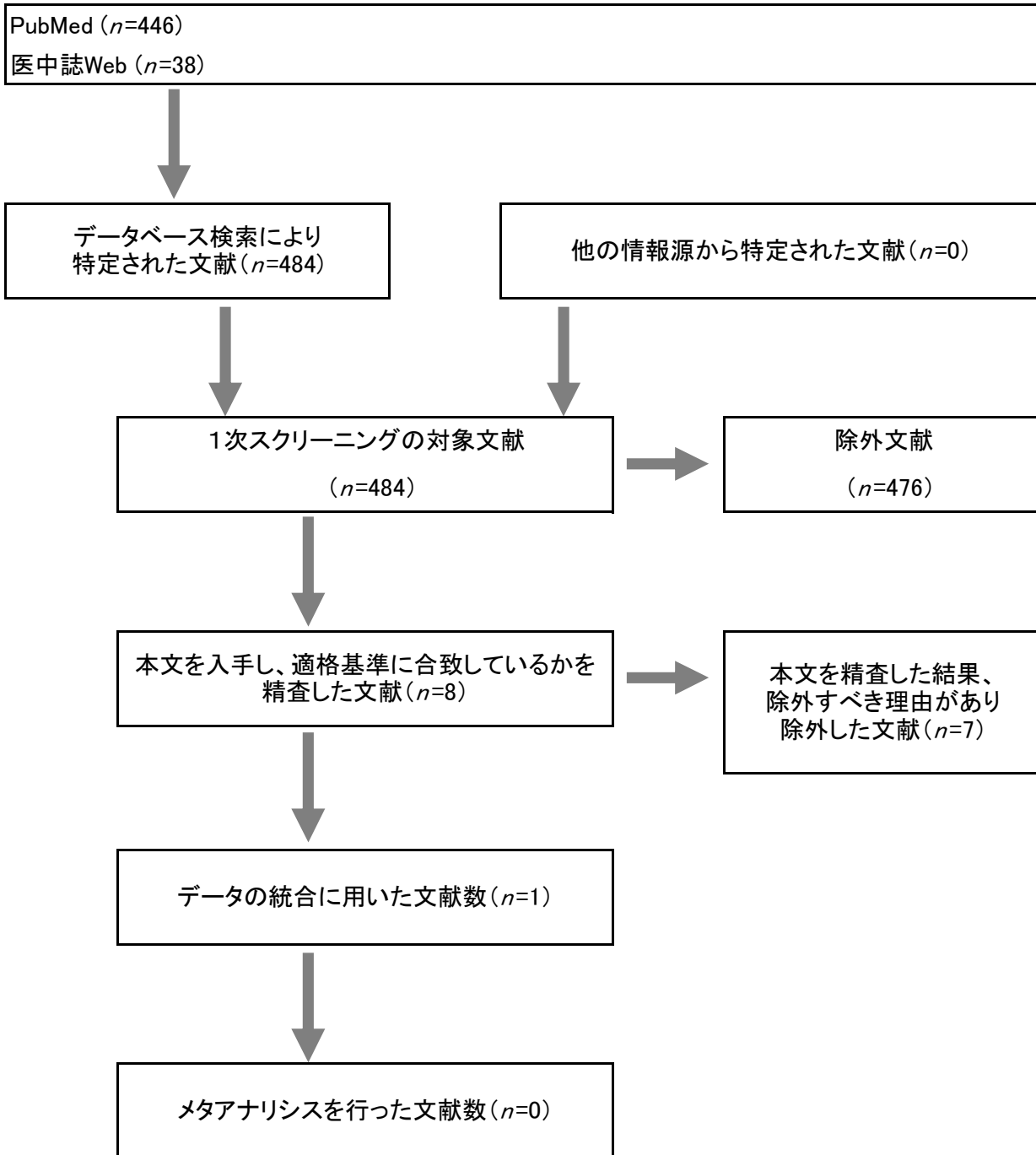
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名:極らくらEX(イーエックス)

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	百村 励ら	薬理と治療, 45巻, 11号, 1843-1850, 2017	自転車競技選手の軟骨代謝に及ぼすグルコサミンの効果-軟骨・骨代謝マーカーを用いた層別解析-	RCT	P: 自転車競技選手 I: グルコサミン塩酸塩の経口摂取 C: プラセボの経口摂取 O: 関節負荷の少ない被験者の軟骨代謝に及ぼすグルコサミンの効果	日本	18~32歳(22.2±3.7)の日本競輪学校所属自転車競技選手27名	グルコサミン塩酸塩1.5g、3か月間	コーンスターチ900mg	FAS	軟骨II型コラーゲン分解マーカー(CTX-II)、軟骨II型コラーゲン合成マーカー(CPII)、骨1型コラーゲン分解マーカー(NTx)、骨形成マーカー(BAP)	血液・生化学検査	無	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	長岡 功ら	<i>Functional Food Research</i> , 14巻, 57-64, 2018	自転車競技選手の軟骨代謝に及ぼすグルコサミン摂取の効果	採用文献と同一の内容
2	Najima Masatomo et al.	薬理と治療, 45, 6, 939-955, 2017	A Study for Evaluating the Effect of the Supplement Containing Glucosamine on Joint Performance and Daily Physical Performance: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Study Mainly Evaluated by Subjects-oriented Questionnaire	アウトカムが異なるため
3	太田 勝次ら	新薬と臨牀, 65, 7, 946-956, 2016	グルコサミン塩酸塩の摂取がヒトの膝の痛みと膝特異的QOLに及ぼす影響 ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	アウトカムが異なるため
4	Akifumi Tsuruta et al.	<i>Mol Med Rep.</i> , 18 (4), 3941-3948, 2018	Evaluation of the effect of the administration of a glucosamine-containing supplement on biomarkers for cartilage metabolism in soccer players: A randomized double-blind placebo-controlled study	グルコサミン塩酸塩以外の成分が含まれているため
5	Rei Momomura et al.	<i>Mol Med Rep.</i> , 7 (3), 742-746, 2013	Evaluation of the effect of glucosamine administration on biomarkers of cartilage and bone metabolism in bicycle racers	採用文献と同一の臨床試験
6	Masafumi Yoshimura et al.	<i>Int J Mol Med.</i> , 24 (4), 487-94, 2009	Evaluation of the effect of glucosamine administration on biomarkers for cartilage and bone metabolism in soccer players	プラセボ群が設定されていないため
7	R Braham et al.	<i>Br J Sports Med.</i> , 37 (1), 45-9, 2003	The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain	アウトカムが異なるため

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-10【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	長岡功ら, 臨床におけるサプリメント; 私はこのように指導する 13. グルコサミン, <i>Progress in Medicine</i> , vol.24, no.6, 1515-1520, 2004
2	Slone Epidemiology Center at Boston University, PATTERNS OF MEDICATION USE IN THE UNITED STATES 2006
3	健康産業新聞, 第1570号, 2015
4	Allan C. Gelber, Conventional medical therapy for osteoarthritis: current state of the evidence, <i>Curr Opin Rheumatol.</i> , 27 (3), 312-317, 2015
5	消費者庁, 「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告, 平成24年4月
6	福井 次矢・山口 直人監修, Minds診療ガイドライン作成の手引き2014, 医学書院, 2014
7	長岡功ら, II型およびI型コラーゲンの分解・合成マーカーを用いた運動競技選手における軟骨・骨代謝の評価, 順天堂保健医療学雑誌, 第1巻, 第1号, 2-8, 2020
8	M. Yoshimura et al., Evaluation of the effect of glucosamine administration on biomarkers for cartilage and bone metabolism in soccer players, <i>International Journal of Molecular Medicine</i> , 24, 487-494, 2009
9	Thierry Conrozier et al., Early Effect of Hyaluronic Acid Intra-Articular Injections on Serum and Urine Biomarkers in Patients with Knee Osteoarthritis: An Open-Label Observational Prospective Study, <i>Journal Of Orthopaedic Research</i> , 679-685, 2012
10	E. B. Dam et al., Increased urinary excretion of C-telopeptides of type II collagen (CTX-II) predicts cartilage loss over 21 months by MRI, <i>Osteoarthritis and Cartilage</i> , 17, 384-389, 2009
11	「日本人の食事摂取基準」策定検討会, 日本人の食事摂取基準 (2020年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-13a 【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)

対象	健康人
介入	グルコサミン塩酸塩の経口摂取
対照	プラセボの経口摂取

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート, 観察研究は弱(C)からスタート

* 各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体

アウトカム		研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント
									効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)		
関節軟骨に関する指標	軟骨II型コラーゲン分解マーカー (CTX-II)	RCT/1	-1	0	0	NA	-1	NA	別紙様式(V)-11aを参照						介入群 vs 対照群 平均差	CTX-IIが500 ng/mmol Cr未滿かつNTxの変動が20%未滿の者を対象として解析した場合、1報で有意な減少が認められた。そのためエビデンスの強さは、中(B)とした。
	軟骨II型コラーゲン合成マーカー (CPII)	RCT/1	-1	0	0	NA	-1	NA							介入群 vs 対照群 平均差	有意差は認められなかった。

コメント(該当するセルに記入)

						1報のみ	出版バイアスが不明										
						1報のみ	出版バイアスが不明										

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-14【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名: 極らくらくEX(イーエックス)

リサーチ クエスチョン	グルコサミン塩酸塩を健常範疇の者が、経口摂取した場合、関節軟骨に影響を及ぼすか。
P	健常人
I(E)	グルコサミン塩酸塩の経口摂取
C	プラセボの経口摂取

O1	
バイアスリスクの まとめ	採用文献は二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験で、FAS 解析を行っていた。その他のバイアスリスクは低いと判断した。従って、全体のバイアスリスクは、中/疑い(-1)と判断した。
非直接性の まとめ	本研究レビュー設定した PICO と採用文献の PICO との間に大きな違いは認められなかった。従って、非直接性は、低(0)と判断した。
非一貫性その他 のまとめ	採用文献が1報であったため、非一貫性を評価することはできなかった。出版バイアスが不明であったため、中/疑い(-1)と判断した。
コメント	CTX-II が500 ng/mmol Cr 未満かつ NTx の変動が20% 未満の者を対象として解析した場合、1報で有意な減少が認められた。そのためエビデンスの強さは、中(B)とした。

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-16【様式例 添付ファイル用】

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)

1. 表示しようとする機能性

「本品には、グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。」

2. 研究レビューの要約

本研究レビューで設定したリサーチクエスションは、「グルコサミン塩酸塩を健常範疇の者が、経口摂取した場合、関節軟骨に影響を及ぼすか。」である。適格基準に基づいて抽出した結果、文献1報が採用された。関節軟骨を評価する指標には、軟骨II型コラーゲン分解マーカー (CTX-II) 及び軟骨II型コラーゲン合成マーカー (CPII) が採用されていた。CTX-II はII型コラーゲンがコラーゲン分解酵素によって分解されることで生じ、CPII はII型プロコラーゲンが成熟する際に生じる^[1]。これらは、軟骨に対する指標として広く用いられておりコンセンサスのとれているものである。従って評価指標は妥当である。被験者は自転車競技選手であり、CTX-II 値は500 ng/mmol Cr を境界に、NTx 変動値は20%未満内を基準に層別解析を実施していた。その結果、グルコサミン塩酸塩1500 mg/日を3か月間摂取させた結果、CTX-II 値が500 ng/mmol Cr 未満の被験者において、プラセボ群と比較して、CTX-II 値の減少傾向が認められた (p=0.05)。さらに、CTX-II 値が500 ng/mmol Cr 未満かつNTx 値の変動が20%以内の被験者において、プラセボ群と比較した結果、有意にCTX-II 値の減少が認められた (p<0.01)。M. Yoshimura らの研究 ([別紙様式(V)-8: 除外文献リスト] No. 6) によると、関節負荷の小さい非運動者のCTX-II 値は約500 ng/mmol Cr である一方で、関節負荷の大きいサッカー選手では1400 ng/mmol Cr であることが報告されている^[2]。被験者とした自転車競技選手のCTX-II 値は469.2±235.4 ng/mmol Cr であることから、自転車競技選手は非運動者と同程度の関節負荷の小さい者であると言える。また、サッカー選手などの競技選手では関節負荷に伴う骨代謝の亢進によりCTX-II 値とともにNTx 値が上昇することが報告されている^[2]。被験者のNTx 値60.9±20.5 nmol BCE/mmol Cr が非運動者の平均値 (約60 nmol BCE/mmol Cr) と同程度であることから自転車競技は関節負荷の小さい運動であると言える。以上の研究報告から、自転車競技選手である被験者は健常非運動者と同程度の関節負荷であると判断でき、CTX-II 値が500 ng/mmol Cr 以上の者を関節負荷の大きい者、500 ng/mmol Cr 未満の者を関節負荷の小さい者として層別解析したことは妥当であると判断できる。M. Yoshimura らの研究では、さらにNTx 値を指標とする関節負荷変動が試験期間中20%以内であることが報告されている^[2]。つまり、NTx 値が試験期間中20%以上変動することは関節負荷が一定ではないこと (関節負荷が大きく変動したこと) を意味し、対象者に含むことは適切でないと考えられる。従って、NTx 値の変動が20%以内の者を関節負荷の変動が小さい者とし層別解析することも適切である。以上の結果から、グルコサミン塩酸塩1500 mg/日の経口摂取は関節負荷強度の小さい健常人の運動による軟骨II型コラーゲン分解マーカー (CTX-II) 値の上昇を抑制することが認められた。この結果は、その他の臨床試験報告からも支持されるものである。プラセボ比較を実施していないため除外したが、M. Yoshimura らはサッカー選手にグルコサミン塩酸塩1500 mg/日または3000 mg/日を3か月間継続摂取させることによってCTX-II 値が減少することを報告している^[2]。さらに摂取を中止すると値がベースラインと同程度まで戻ることも確認されている。被験者としたサッカー選手の運動負荷の影響は、全身軟骨において特に関節部軟骨に影響を及ぼすと考えられる。これらは、グルコサミン塩酸塩がCTX-II 値を減少させる要因である、つまり、関節部軟骨分解抑制に作用する成分であることを示すものである。関節軟骨の物理的状態とCTX-II の関連性を示した研究報告がある^[3]。変形膝関節症患者に対してヒアルロン酸ナトリウムを膝関節注射したところ、主観的な歩行痛の減少につれCTX-II 値も減少することが確認されている。また、MRI 測定による関節軟骨の減少とCTX-II 値の増加は相関関係があることも示されている^[4]。これらの報告は、CTX-II 値が関節軟骨の物理的状態を反映するものであることを意味していると考えられる。従って、グルコサミン塩酸塩経口摂取が運動による過剰な軟骨分解を抑制することで軟骨機能を維持していると言える。

3. 対象者と外挿性

採用文献は18～32歳の日本人自転車競技選手を被験者としていた。被験者の自転車競技選手は関節負荷の小さい非運動者と同程度のCTX-II値及びNTx値であったことから、本研究レビューで導かれた結果は、健康人にも適応できる。また、未成年者が含まれている可能性があるが、厚生労働省が示す日本人の食事摂取基準（2020年版）には、1～17歳を小児、18歳以上を成人とする旨が記載されている^[5]。従って、18歳以上から健康成人としてみなすことに問題はないと判断した。

4. 食品の性状と1日摂取目安量

採用文献で用いられた食品形状は、カプセル形態であった。本製品の形状は錠剤であるが、グルコサミン塩酸塩において摂取形態による効果の有無の違いは報告されていない。本研究レビューで効果が認められた1日摂取量は、1500 mgであった。従って、製品の1日摂取目安量は、少なくとも1500 mgが必要であると考えられる。本製品には、グルコサミン塩酸塩が1500 mg含まれているため、本研究レビューの結果を本製品に適用できると判断した。

5. 機能性関与成分の同等性

グルコサミン塩酸塩は分子量215.63の単一化合物で、その性状は基原によらず一定である。本製品に含まれるグルコサミン塩酸塩と採用文献で用いられているグルコサミン塩酸塩との間に定性的性状の違いはなく同等であると考えられる。従って、本研究レビューの結果は、本製品に含まれるグルコサミン塩酸塩にも適用できると判断した。

6. 本研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

表示しようとする機能性表示は「本品には、グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩にはひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンは、足の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。」である。本研究レビューで採用された文献の被験者は、プロ選手ではない自転車競技選手で試験期間中練習を実施していた。自転車競技は、関節負荷の小さい非運動者のCTX-II値およびNTx値と同程度であることから関節負荷の小さい運動であると言える^[2]。従って、自転車競技選手が実施する自転車競技練習は、非運動者における運動や歩行などと同程度の関節負荷であると言える。以上より、表示する機能性「本品には、グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンは、足の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。」の下線部は、本研究レビューによって妥当であると考えられる。

7. 参考文献

1. 長岡功ら, II型およびI型コラーゲンの分解・合成マーカーを用いた運動競技選手における軟骨・骨代謝の評価, 順天堂保健医療学雑誌, 第1巻, 第1号, 2-8, 2020
2. M. Yoshimura et al., Evaluation of the effect of glucosamine administration on biomarkers for cartilage and bone metabolism in soccer players, *International Journal of Molecular Medicine*, 24, 487-494, 2009
3. Thierry Conrozier et al., Early Effect of Hyaluronic Acid Intra-Articular Injections on Serum and Urine Biomarkers in Patients with Knee Osteoarthritis: An Open-Label Observational Prospective Study, *Journal Of Orthopaedic Research*, 679-685, 2012
4. E. B. Dam et al., Increased urinary excretion of C-telopeptides of type II collagen (CTX-II) predicts cartilage loss over 21 months by MRI, *Osteoarthritis and Cartilage*, 17, 384-389, 2009
5. 「日本人の食事摂取基準」策定検討会, 日本人の食事摂取基準（2020年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	極らくらくEX（イーエックス）
機能性関与成分名	グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン
表示しようとする機能性	本品には、 <u>グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが含まれます。</u> グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。 <u>ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。</u>

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

(研究計画の事前登録)

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験（ヒト試験）の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

(臨床試験（ヒト試験）の実施方法)

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
- 別紙様式（V）-2 を添付

(臨床試験（ヒト試験）の結果)

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

に適切に翻訳した資料を添付している。

- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- (論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合) 別紙様式（V）-3で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- (サプリメント形状の加工食品の場合) 摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）で肯定的な結果が得られている。
- (その他加工食品及び生鮮食品の場合) 摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- (機能性関与成分に関する研究レビューの場合) 当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- (特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合) 疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- (特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合) 疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- (英語以外の外国語で書かれた論文の場合) 論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
- (PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合) 別紙様式（V）-3で補足説明している。
- (検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合) 別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- (研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として) 別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。
- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。
- 表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。
研究レビューの方法や結果等について、
 - 別紙様式（V）-4を添付している。
 - データベース検索結果が記載されている^{注3}。
 - 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
 - 文献検索リストが記載されている^{注3}。
 - 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。
 - 参考文献リストが記載されている^{注3}。
 - 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
 - エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
 - 全体サマリーが記載されている^{注3}。
 - 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：

本届出商品『極らくらくEX（イーエックス）』に含有する機能性関与成分『ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン』の歩行能力に与える効果に関する定性的研究レビュー

商品名：極らくらくEX（イーエックス）

機能性関与成分名：グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン

表示しようとする機能性：本品には、グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。

作成日：2019年12月9日

届出者名：株式会社ディーエイチシー

抄 録

【目的】

ヒトにおける有効性を明らかにするため、健康な成人がブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンを継続摂取した際の、歩行能力に対する有効性を検証する。

【方法】

学術論文のデータベース（PubMed、Cochrane Library、J-DreamⅢ）を用いて、国内外のブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンを用いた臨床試験報告を調査し、採用した論文についてバイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性及びアウトカムを評価することでエビデンス総体を評価し、総合的に機能性の根拠となるかを検証した。

【結果】

上記【方法】に基づいて文献検索及び文献内容の確認を行い、最終的に健康な成人を対象にしたランダム化比較試験の文献2報を得た。

採用文献のうち、1報¹⁾は、タイ王国の健康な中高年成人を対象にしたブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン7.2 mg/日の8週間継続摂取の報告、もう1報²⁾は、日本人の健康な中高年男女を対象にして軽度な運動と組合せたブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン12 mg/日の8週間継続摂取の報告

であった。いずれの文献においても、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの摂取によって、プラセボ群と比較して、6分間歩行テストにおける歩行距離の有意な増加が認められていた。6分間歩行テストは学術的に広くコンセンサスが得られた、歩行能力の評価に用いられる妥当性のある指標である。今回の研究レビューの限界として採用文献が2報であることによるバイアスが考えられるものの、肯定的な結論は支持されるものと判断した。いずれの採用文献においてもアジア人、特に採用文献²⁾において日本人で肯定的な結果が得られていることから、日本人への外挿性に関して問題ないと考えられた。

【結論】

今回の検証の結果、採用文献は2報に限定されたことから、今後の研究を注視することが必要であると考えられるものの、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの摂取は、足の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる軽度な運動との併用により、脚部の筋力に作用し、中高年齢者において加齢により衰える歩行能力の向上に役立つという肯定的な結論は支持されるものと判断した。

はじめに

1; 論拠 (項目 3)

現在、我が国では社会の高齢化に従い、高年齢者の生活の質を向上し、健康に長生きする「健康寿命の延伸」が重要である。国が定めた基本指針「健康日本21」にも中心的なテーマに健康寿命の延伸が掲げられ、国民の健康増進のために運動機能の具体的な目標も定められている(参考文献リスト No.1 (厚生労働省、健康日本21 (第二次)))。世界においても187カ国を対象にした1990~2010年の20年にわたる健康関連調査(参考文献リスト No.2 (THE LANCET 380 (9859): 2053-2260))によると、運動機能の低下は世界的にみても健康維持・増進に対する大きな阻害要因であることから運動機能維持・向上は世界的な問題として注目されている。

加齢による運動機能の低下は、骨・関節的因子(例えば変形性膝関節症による疼痛等)のほか、骨格筋の随意的収縮力(筋力)の低下が主たる因子と考えられ、この筋力低下の原因としては筋量の減少、運動ニューロンの発火等の神経学的因子、筋グリコーゲンをはじめとするエネルギー基質の減少、循環量の減少による筋への酸素供給量や代謝産物のクリアランス能の低下といった複合的要因により起こると考えられる。

上記の背景がある中で、運動機能の基盤となる歩行能力も加齢により衰えていくことから、加齢によって衰える歩行能力を維持・向上することにより、生活の質を改善し、健康的な社会生活を送ることに貢献できると考えた。

ブラックジンジャー(学名: *Kaempferia parviflora*)は、ショウガ科の植物で、タイ王国ではクラチャイダムと呼ばれ、その根茎部を民間薬として使用されてきた伝統的なハーブの一つである。ブラックジンジャーにはブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン(5,7-ジメトキシフラボン、3,5,7-トリメトキシフラボン、5,7,4'-トリメトキシフラボン、3,5,7,4'-テトラメトキシフラボン、5,7,3',4'-テトラメトキシフラボン、3,5,7,3',4'-ペンタメトキシフラボン)が含まれていることが報告されている(参考文献リスト No.3 (Azuma T et al. 2008))。

ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンはマウスを用いた試験におい

て走行距離および走行時間の向上が確認されており (参考文献リスト No.4 (Youngwoo Song et al. 2015))、歩行能力の維持・向上に役立つ成分であると考えられる。また、ヒト臨床試験として、タイ人を被験者とした試験の文献があり、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの摂取が歩行能力の維持・向上に有用であると示唆されている (参考文献リスト No.5 (Wattanathorn J et al. 2012))。一方で、本文献が掲載されてから数年が経過しており、ヒトでの有効性に関する更なる知見が得られている可能性が考えられた。そのため、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの摂取と歩行能力に関する、ヒトを対象とした臨床試験の研究レビューを行い、その科学的エビデンスの確認を行った。

2 ; 目的 (項目 4)

リサーチクエスチョン (以下 RQ) 及び PICOS を以下のように設定し、研究レビューを実施した。

RQ ; ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの継続摂取が歩行能力の維持・向上に役立つことを検証する

P (Participant、対象者) ; 健康な成人 (疾病に罹患している者、妊産婦 (妊娠を計画している者を含む。)) 及び授乳婦を除く。)

I (Intervention、介入) ; ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの継続摂取。介入期間、摂取量は限定しない。

C (Comparison、比較) ; プラセボ食摂取群 (プラセボ群) との比較

O (Outcome、アウトカム) ; 歩行能力に与える効果

S (Study design、研究デザイン) ; ランダム化比較試験

方法

1 ; 文献検索とスクリーニング

<1-1 ; プロトコールと登録> (項目 5)

以下に示す研究レビュー作成プロトコールを事前に作成し、実施した。本研究レビュープロトコールの外部データベース等への事前登録は行っていない。

<1-2 ; 適格基準> (項目 6)

適格性の基準として用いた研究の特性は、「2 ; 目的 (項目 4)」に記載した PICOS を用いた。すなわち、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン摂取による歩行能力の維持・向上に役立つ機能を確認するために、ヒトに対する効果を検索することとした。

報告の特性については、日本語および英語の査読付きの学術雑誌に掲載された原著論文の文献のみを対象とし、学会要旨・抄録など記述が不十分であるもの、書籍などの学術誌と認められない出版形態のもの、査読のない雑誌などに掲載された文献、商業的に入手することができない灰色文献は除外することとした。

<1-3 ; 情報源と文献検索> (項目 7、項目 8)

文献検索に用いたデータベースは、言語バイアスを避け、国内外の文献を広く調査するため、主に海外論文を対象に PubMed と Cochrane Library、主に国内論文を対象に J-Dream III を用いた。また、検索キーワードは「ブラックジンジ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

ヤー」や「ポリメトキシフラボン」に関連するキーワードおよび「臨床試験」、「原著論文」にて絞り込む方法で実施することとし、ハンドサーチは実施しなかった。

結果として、事前の計画通り文献の検索を行った。(最終検索日;PubMed:2019年9月27日、Cochrane Library:2019年9月26日、J-Dream III:2019年9月27日)

[PubMed]

#	検索式
1	“Kaempferia parviflora” OR “polymethoxyflavone”
2	(#1) AND (“clinical trial”)

[Cochrane Library]

#	検索式
1	“Kaempferia parviflora”

[J-Dream III]

L	検索式
1	((“ポリメトキシフラボン”+“Polymethoxyflavone”)/AL) + (“Kaempferia parviflora”/AL or “ブラックジンジャ” or 黒ショウガ or 黒生姜 or 黒しょうが)
2	L1 AND (A1/DT)
3	L2 AND (“臨床試験”/AL or “クリニカル・リサーチ”/AL or “治験”/AL or “臨床テスト”/AL or “臨床治療試験”/AL or “臨床治験”/AL)

※ A1は「原著論文」の指定。

<1-4 ; 研究の選択> (項目 9)

研究の選択については、検索により文献を特定し、収集された文献に関しては標題、書誌情報、抄録を確認し、上記の適格基準に適合しないと判断されたものは1次スクリーニングとして除外した。1次スクリーニングの対象文献については内容を確認し、PICOSに合致した文献の選定を行い、絞り込んだ文献を用いてエビデンスの評価を行った。選択プロセスの詳細は別紙様式 (V) -6 に記載した。

<1-5 ; データの収集プロセスと各レビューラーの役割 (項目 10、項目 11) >

データの収集は10年以上の文献検索の経験を有するレビューラーAおよびレビューラーBが検索キーワードを協議した上で実施することとした。得られた文献について内容を確認し、データ欠損などがある場合など、レビューラーBが必要に応じて各文献の著者確認を実施することとした。

スクリーニング、個々の文献・エビデンス総体の質の評価については、レビューラーBとレビューラーCが独立して実施後に統合し、まとめたものをレビューラーDが確認した。レビュー本文はレビューラーBが作成し、レビューラーDが統合したデータに沿った研究レビューとなっていることを確認した。データを収集した結果は別紙様式 (V) -7 に記載した。

2; 文献とエビデンス総体の質の評価

<2-1; 個別研究のバイアス・リスク> (項目 12)

採用文献の個々のバイアス・リスクについて、選択バイアス (ランダム化、割付の隠蔽)、盲検性バイアス (参加者、アウトカム評価者)、症例減少バイアス (ITT 解析の実施、不完全アウトカムデータ)、選択的アウトカム報告、その他の観点から評価した。各バイアスについては重大なバイアスが懸念される「高 (-2)」、バイアスの否定が不十分である「中/疑い (-1)」、バイアスが否定できる「低 (0)」の 3 段階で判定を行った。これらの結果を合計した数値から研究のバイアス・リスクを判定し、研究のバイアス・リスクが -9 以下の場合を「高 (-2)」、-5~-8 の場合を「中/疑い (-1)」、0~-4 の場合を「低 (0)」の 3 段階で判定した。この結果は別紙様式 (V) -11a に記載した。

非直接性については、本研究レビューで定めた PICOS と、各文献における研究対象集団の違い、介入の違い、比較の違い、アウトカム測定の違いの観点から、個々の文献を評価した。評価の方法は、深刻な非直接性がある場合には「高 (-2)」、非直接性が否定できない場合には「中 (-1)」、非直接性がない場合は「低 (0)」の 3 段階で実施し、これらの結果を別紙様式 (V) -13a に記載した。尚、「高」と判定した文献は PICOS に適合しないとして除外することとした。

不精確については、本研究レビューの主要アウトカムが「歩行能力に与える効果」であり、連続変数であるため、採用文献の研究で予め設定した研究計画に従った十分な被験者数の確保について、および被験者のアウトカムのばらつきの大さきについて評価した。評価の方法は、試験対象となった被験者の総数が少ない (試験食品および対照食品摂取群の総被験者数が 40 人以下) あるいは 95%信頼区間の幅が大きい場合には「高 (-2)」、被験者数が多くない (同 41 人以上 99 人以下) が 95%信頼区間の幅である程度の小ささが達成されている場合には「中/疑い (-1)」、十分な被験者数 (同 100 人以上) とばらつきの小ささが達成されている場合は「低 (0)」の 3 段階で判定した。これらの結果は別紙様式 (V) -13a に記載した。

非一貫性については、文献が 10 報以上ある場合、メタアナリシスを実施することとした。メタアナリシスにおいては効果推定値に基づき、異質性の検定や I^2 で求めることとした。また、ランダム効果モデルを採用することとした。異質性の検定と I^2 の結果から、異質性が無視できる (I^2 が 25%未満) 場合には非一貫性は「低 (0)」、異質性が小さい (I^2 が 25%以上 50%未満) 場合には「中/疑い (-1)」と判定した。異質性の検定または I^2 が 50%以上となる結果から異質性が無視できない場合、あるいは文献が 10 報未満である場合は、定性的な研究レビューを実施することとした。定性的な研究レビューを実施する場合は、すべての採用文献についてアウトカムのデータにプラセボ群と比較して有意な効果がある (有意水準 $p<0.05$) かを確認し、効果があると認められた文献の比率によって判定することとした。研究結果に一貫性が無いと判断される場合 (アウトカムに有意な効果がある文献の割合が 50~59.9%) には「高 (-2)」、一貫性が疑わしい場合 (同 60~69.9%) には「中/疑い (-1)」、一貫性がある場合 (同 70%以上) には「低 (0)」とした。尚、採用文献が 2 報以下の場合には、非一貫性は「中/疑い (-1)」とすることとした。

<2-2; 結果の統合・メタアナリシス> (項目 13、項目 14、項目 16)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

主要アウトカムである 6 分間歩行テストの結果は連続変数であるため、平均値の群間差を要約尺度として採用した。メタアナリシスを実施し、異質性が無視できる場合、介入に対する効果が異なることが想定されたため、ランダム効果モデルを採用し、結果の統合を行うこととした。また、出版バイアスについてはファンネル・プロットを実施し、目視および、標準化した効果サイズと効果の SE 値間におけるケンドールの順位相関検定統計量 (ケンドールのタウ) の計算により明らかとすることとした。ファンネル・プロットにおいて目視で左右の非対称性が見られる場合、またはケンドールのタウ計算の結果が有意水準 5% で有意である場合、出版バイアスが存在する「中/疑い (-1)」と判定し、上記のいずれも満たさない場合、出版バイアスは「低 (0)」とする。定性的な研究レビューの場合は、結果の統合は行わず、要約尺度の群間差と有意水準を別紙様式 (V) -13a に記載した。定性的な研究レビューの場合、出版バイアスの評価ができないため、出版バイアスを「中/疑い (-1)」と評価することとした。

個々の文献について、被験者背景に明確に区別すべき事象 (被験者年齢、介入の摂取量、その他指標のベースラインの差異) が見られ、かつ著者確認などで被験者背景が入手でき、メタアナリシスを実施する場合は被験者背景に基づくサブグループ解析を行うこととした。

<2-3 ; エビデンス総体の質の評価> (項目 15)

個々の文献の質の評価の結果を基に、バイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他 (出版バイアスなど) の観点から、エビデンス総体の質について評価した。評価の方法は、個々の文献の質の評価の結果を基に、エビデンス総体の質について評価した。具体的には、各項目の合計の数値について、0~-2 を「強 (A)」、-3~-5 を「中 (B)」、-6~-8 を「弱 (C)」、-9,-10 を「非常に弱 (D)」と判定した。判定結果を別紙様式 (V) -13a に記載した。

結果

1 ; 研究の選択 (項目 17)

研究の選択は<1-5 ; データの収集プロセスと各レビューワーの役割 (項目 10、項目 11) >に記載した役割に従い、<1-4 ; 研究の選択> (項目 9) に沿って実施した。文献検索の結果は別紙様式 (V) -5 に記し、スクリーニングについては別紙様式 (V) -6 に記載した。また、採用された文献とそのバイアス・リスクの評価、個別の試験データは別紙様式 (V) -7 に記載した。なお、今回のスクリーニングで除外の対象となる文献は別紙様式 (V) -8 に示した。

①文献検索による文献の特定では 32 報、②1 次スクリーニング実施後の対象文献は 21 報、③除外基準照会後のレビューの対象文献は 2 報であった。これらの文献はランダム化比較試験によるヒト臨床試験の査読付き論文であり、除外基準に該当せず、PICOS に合致した論文であることから、レビューの対象文献として採用した。採用文献は以下の 2 報である。

1) Wattanathorn J et al. Positive Modulation Effect of 8-Week Consumption of *Kaempferia parviflora* on Health-Related Physical Fitness and Oxidative Status in Healthy Elderly Volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 732816

2) 山名ら.ブラックジンジャー抽出物摂取による高齢者の運動能力の維持—ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—.薬理と治療.2019; 47(6): 927-36

採用文献¹⁾については、文献に記載の試験デザインで評価が可能であること、およびアウトカムデータに欠損が認められず、本研究レビューに採用するためのデータは十分得られていると判断したため著者確認は行わなかった。採用文献²⁾の研究については、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの摂取量を著者に確認した。

2 ; 研究の特性 (項目 18)

採用文献¹⁾は、60歳以上の健康な成人 45名を被験者としたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であり、標準化されたブラックジンジャー抽出物（ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンとして 2 mg/日および 7.2 mg/日）8週間継続摂取を行った英語文献であった。主要アウトカムは身体的機能の維持・増進（6分間歩行テスト）で、副次アウトカムは抗酸化ストレス機能であった。8週間の継続摂取期間が設定されており、測定点は摂取前、摂取4週間後および摂取8週間後であり、各アウトカムに対して $p < 0.05$ の場合を有意な効果と判定していた。

採用文献²⁾は、65歳以上74歳以下の健康な男女 34名を被験者としたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であり、標準化されたブラックジンジャー抽出物（ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンとして 12 mg/日）の8週間継続摂取を行った日本語文献であった。摂取期間中において、朝食及び夕食時に軽度な運動（10回のハーフスクワット運動）を実施していた。主要アウトカムは6分間歩行テストで、副次アウトカムはその他の身体的機能の維持・増進であった。8週間の継続摂取期間が設定されており、測定点は摂取前、摂取4週間後および摂取8週間後であり、各アウトカムに対して $p < 0.05$ の場合を有意な効果と判定していた。

研究の特性については別紙様式 (V) -7 に記載した。

3 ; 文献とエビデンス総体の質の評価 (項目 19、項目 22)

採用文献¹⁾の質の評価について、選択バイアス（ランダム化、割付の隠蔽）についてはランダム化試験であるものの、ランダム化、割付の隠蔽のいずれも具体的な方法が記載されていないことからそれぞれ「中/疑い (-1)」と判定した。盲検性バイアス（参加者、アウトカム評価者）については、ランダム化試験で被検食品に区別がつかないようにしていたと記載されているが、具体的な方法が記載されていないため、参加者については「低 (0)」、アウトカム評価者については「中/疑い (-1)」と判定した。症例減少バイアス（ITT解析の実施、不完全アウトカムデータ）については、FAS解析と記載されており、脱落者や順守率について具体的な記載がないため、ITT解析の実施は「高 (-2)」、不完全アウトカムデータは「中/不明 (-1)」とした。選択的アウトカム報告は、プロトコルの事前登録がなく、アウトカムの変更の有無が不明のため「中/疑い (-1)」、その他のバイアスについては結果に大きな影響を与えるような要因が見当たらないことから「低 (0)」と判定した。以上のことから、採用文献¹⁾についての各バイアスの合計は-7となり、バイアス・リスクを「中/疑い (-1)」とした。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

採用文献²⁾の質の評価について、選択バイアス(ランダム化、割付の隠蔽)についてはランダム化試験であり、割付方法及び割付表の隠蔽のいずれも具体的な方法も記載されていることから「低(0)」とした。盲検性バイアス(参加者、アウトカム評価者)については、被験者・評価者のいずれにおいてもバイアスが生じない方法が採られていたことから「低(0)」と判定した。症例減少バイアス(ITT解析の実施、不完全アウトカムデータ)については、PPS解析であるが、脱落者、順守率について具体的な記載がされているため、ITT解析の実施については「高(-2)」、不完全アウトカムデータは「低(0)」とした。選択的アウトカム報告は、プロトコルの事前登録がなされており、アウトカムの変更はないため「低(0)」、その他のバイアスについては、筆頭著者の所属企業と試験食品に含まれる原料の製造企業が同一であり、利益相反が考えられることから「中/疑い(-1)」と判定した。以上のことから、採用文献²⁾についての各バイアスの合計は-3となり、バイアス・リスクを「低(0)」とした。これらのことから、エビデンス総体のバイアス・リスクとしては、個別研究のバイアス・リスク評価で、最も高いリスクが判定されたものを採用し「中/疑い(-1)」とした。

非直接性に関して、採用した文献^{1),2)}はタイ王国または日本の健康な中高年成人に対する試験であった。試験デザインとしてはいずれもブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの8週間の継続摂取を介入とし、プラセボ群を対照として歩行能力を評価していたランダム化試験であった。このことから本研究レビューのPICOSと一致しており、非直接性は「低(0)」と判断した。

以下、エビデンス総体の各バイアスについて評価した。

不精確に関して、採用した文献は被験者数の少ない論文2報であり、2報の合算の被験者数が79人となった。主要アウトカムである6分間歩行テストについて、いずれの文献においても有意な歩行距離の増加が認められたものの、サンプルサイズとしてはやや不十分なサンプルサイズであると判断し、「中/疑い(-1)」とした。

非一貫性に関しては、論文2報のみの報告であり、メタアナリシスは実施しなかった。いずれも肯定的な結果について記載されていた文献であったが、非一貫性について判定できないため「中/疑い(-1)」とし、限定的な評価であると考えられた。また、採用文献は2報のみであり、出版バイアスに関しても「中/疑い(-1)」と判定された。

以上の結果から、各バイアスの合計は-5となり、エビデンス総体の質は「中(B)」であると判定した。今後、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンに関して更なる臨床研究が進み、妥当性・信頼性が高まることが期待される。これらの結果を別紙様式(V)-13aに記載した。

4 ; 個別の研究結果の要約 (項目 20)

採用文献¹⁾では、タイ王国の健康な中高年成人を対象にした8週間継続摂取によるランダム化比較試験が実施され、試験の結果、高用量群;ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン7.2 mg/日の8週間の継続摂取により、プラセボ群と比較して、歩行能力の指標とされる6分間歩行テストにおいて歩行距離の有意な増加($p<0.05$)が確認された。

採用文献²⁾では、日本人の健康な中高年男女を対象にした8週間継続摂取によるランダム化比較試験が実施され、試験の結果、軽度な運動とブラックジン

ジャー由来ポリメトキシフラボン 12 mg/日の 8 週間の継続摂取により、プラセボ群と比較して、歩行能力の指標とされる 6 分間歩行テストにおいて歩行距離の有意な増加 ($p<0.05$) が確認された。

いずれの文献でも評価項目となった 6 分間歩行テストは、歩行能力を評価する際に学術的に広くコンセンサスが得られた妥当性のある指標である。6 分間歩行テストの結果である歩行距離には、脚部の筋力が反映されるため、歩行距離の向上は加齢により衰える脚部の筋力の維持・向上を意味すると考えられる。また、採用文献²⁾においては、摂取期間中において、朝食及び夕食時に軽度な運動 (10 回のハーフスクワット運動) を実施していたことから、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの継続摂取は、足の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、脚部の筋力に作用することにより、中高年齢者において加齢により衰える歩行能力の向上に役立つことが示唆された。

5 ; 結果の統合、追加的解析 (項目 21、項目 23)

結果の統合、メタアナリシスを実施しなかったため、追加的解析については実施しなかった。また、いずれの文献においても健康な人を被験者としていることから、被験者背景に基づくサブグループ解析は実施しなかった。

考察

1 ; エビデンスの要約 (項目 24)

今回の調査においてブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンに関する臨床研究の報告として、文献 2 報が確認された。採用文献¹⁾では、タイ人の健康な中高年成人を対象とし、8 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施していた。試験の結果、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン 7.2 mg/日の継続摂取で、プラセボ群と比較して摂取開始 8 週間後の 6 分間歩行テストにおける歩行距離の有意な増加 ($p<0.05$) が確認された。採用文献²⁾では、日本人の健康な中高年男女を対象とし、軽度な運動と併用した 8 週間継続摂取によるランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施していた。試験の結果、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン 12 mg/日の継続摂取で、プラセボ群と比較して摂取開始 8 週間後の 6 分間歩行テストにおける歩行距離の有意な増加 ($p<0.05$) が確認された。6 分間歩行テストは学術的に広くコンセンサスが得られた妥当性のある歩行能力の指標であることから、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの継続摂取は中高年齢者において加齢により衰える歩行能力の向上に有用であることが示唆された。

研究レビューの対象となる文献は 2 報であることから、出版バイアスに関して考慮が必要である。

また、採用文献^{1),2)}にて使用されているブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンを含むブラックジンジャー抽出物と、本届出商品に配合されている原材料であるブラックジンジャー抽出物はどちらも *Kaempferia parviflora* から含水アルコールを用いて抽出されたものであり、機能性関与成分ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの含有量および各成分組成は同等である。また、採用文献²⁾の原料は本届出商品に配合された原料の製造企業が製造したもので、同等品であることが確認されている。加えて、本届出商品の食品性状は本文献で使用されていた食品と形状が異なるものの同じ経口摂取であり、ブラッ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

クジンジャー由来ポリメトキシフラボンの吸収性が著しく異なることは想定されない。

本研究レビューで採択された 2 報の文献に使用された被験食品は、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンを 7.2~12 mg/日を配合したカプセルであり、これらを毎日継続的に経口摂取していた。このことから、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの摂取量が 7.2~12 mg/日の範囲で、文献で報告されたものと同様の、歩行能力の維持・向上に役立つ作用が期待される。本届出商品は本研究レビューの結果と同様に、1 日あたりの摂取目安量中にブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン 12 mg を配合したタブレットであり、継続的な経口摂取を想定したものであることから、本研究レビューによって示された効果と同等の作用が本届出商品でも期待できるものと考えられる。

本研究レビューのエビデンス総体について、文献中の記載が不十分であるなどの理由より、バイアス・リスクが大きい採用文献¹⁾に合わせて「中/疑い (-1)」とした。非直接性については 2 報とも本研究レビューの PICOS との乖離は見られなかったことから、「低 (0)」とした。不精確については、2 報とも主要アウトカムである 6 分間歩行テストにおいて有意な歩行距離の増加が認められていたが、総被験者数が 79 人と少ないことから、サンプルサイズがやや不十分であると判断し、「中/疑い (-1)」とした。非一貫性に関しては、2 報のみの報告であったことからメタアナリシスは行わず「中/疑い (-1)」とし、限定的な評価であると考えられた。また、2 報のみの報告であったために出版バイアスについても「中/疑い (-1)」とした。以上のことから、上記の各バイアスの合計は-5 となり、本研究レビューにおけるエビデンス総体のエビデンスの強さは「中 (B)」であり、一定の肯定的な結果が支持されるものと考えられる。一方で、採用文献が 2 報であったことから、出版バイアスは否定できないため、今後、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンに関して更なる臨床研究が進み、妥当性・信頼性が高まることが期待される。

ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの摂取による有害事象は採用文献のいずれでも報告されておらず、適切に摂取する限りにおいては安全であると考えられる。

2 ; 限界 (項目 25)

本研究レビューでは、対象となる臨床研究が 2 報のみであったため、メタアナリシスが実施できず、定性的なレビューとなった。また、採用文献¹⁾はランダム化試験であったものの、詳細な試験デザインについての記載がなく、文献自体のバイアス・リスクが否定できなかった。一方で、採用文献²⁾では各種バイアスを否定する試験デザインが設計されていたが、被験者サイズが小さいため不精確が否定できず、非一貫性についても正確な評価ができなかった。尚、いずれの試験についても 60 歳以上の健康な中高年成人を対象とした試験であることから、中高年齢者以外の方でも同様の作用が見られるかに関しては、本研究レビューでは明確に出来ていない。また、英語と日本語のみを対象とした研究レビューであり、採用した文献が 2 報に留まったことから、出版バイアスについては考慮が必要である。

3 ; 結論 (項目 26)

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

今回の検証の結果から、「ブラックジンジャー抽出物由来ポリメトキシフラボン 7.2mg～12mg/日を継続経口摂取した場合に、健康な中高年男女の歩く力を維持する」食品成分であると考えられた。更に、2報中2報において、本届出商品の一日摂取目安量当たりの含有量（12 mg/日）と同等以下の機能性関与成分の継続摂取によって肯定的結果が得られており、**totality of evidence**の観点から、本研究レビューによって示された効果と同様の作用が本届出商品でも期待できるものとする。しかし、本研究レビューで採用した文献が2報のみであったことから、今後、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンに関して、更なる臨床研究が進むことが期待される。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューは、原料メーカーである丸善製薬株式会社社員により実施され、届出者に提供された。本研究レビューで採用された文献のうち、採用文献²⁾は丸善製薬株式会社の資金提供の下、試験受託企業によって実施された試験であり、筆頭著者は丸善製薬株式会社の社員であった。しかし、本研究レビューの作成に当たっては文献の作成や試験実施に関与していない者のみで公正に行った。

各レビューワーの役割

- A ; データ収集
- B ; データ収集、スクリーニング、文献の内容確認・質評価、レビュー本文作成
- C ; スクリーニング、文献の内容確認・質評価
- D ; 統合したデータの確認、レビュー全体の確認

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠

おおむね準拠している。

【備考】

- ・ 上記様式に若干の修正を加えることは差し支えないが、PRISMA 声明チェックリスト（2009年）に準拠した、詳細な記載でなければならない（少なくとも上記項目に沿った記載は必須とする。）。
- ・ 2段組にする等のレイアウト変更及び本文の文字数は任意とする。
- ・ 「はじめに」から「各レビューワーの役割」までの各項目については、上記様式とは別の適切な様式を用いて記載してもよい。この場合、当該項目の箇所には「提出資料〇〇に記載」等と記載すること。

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)

タイトル: 本届出商品『極らくらくEX (イーエックス)』に含有する機能性関与成分『ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン』の歩行能力に与える効果に関する定性的研究レビュー
リサーチクエスチョン: 「ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン継続摂取が歩行能力の維持・向上に役立つことを検証する」
日付: ①PubMed (検索日; 2019年9月27日) ②Cochrane Library (検索日; 2019年9月26日) ③J-DreamⅢ (検索日; 2019年9月27日)
検索者: A, B

PubMed		
#	検索式	文献数
1	“Kaempferia parviflora” OR “polymethoxyflavone”	192
2	(#1) AND (clinical trial)	8

Cochrane Library		
#	検索式	文献数
1	“Kaempferia parviflora”	14

J-DreamⅢ		
L	検索式	文献数
1	(("ポリメトキシフラボン"+"Polymethoxyflavone")/AL) + ("Kaempferia parviflora"/AL or "ブラックジンジャ" or 黒ショウガ or 黒生姜 or 黒しょうが)	271
2	L1 AND (a1/DT)	54
3	L2 AND (“臨床試験”/AL or “クリニカル・リサーチ”/AL or “治験”/AL or “臨床テスト”/AL or “臨床治療試験”/AL or “臨床治験”/AL)	10

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

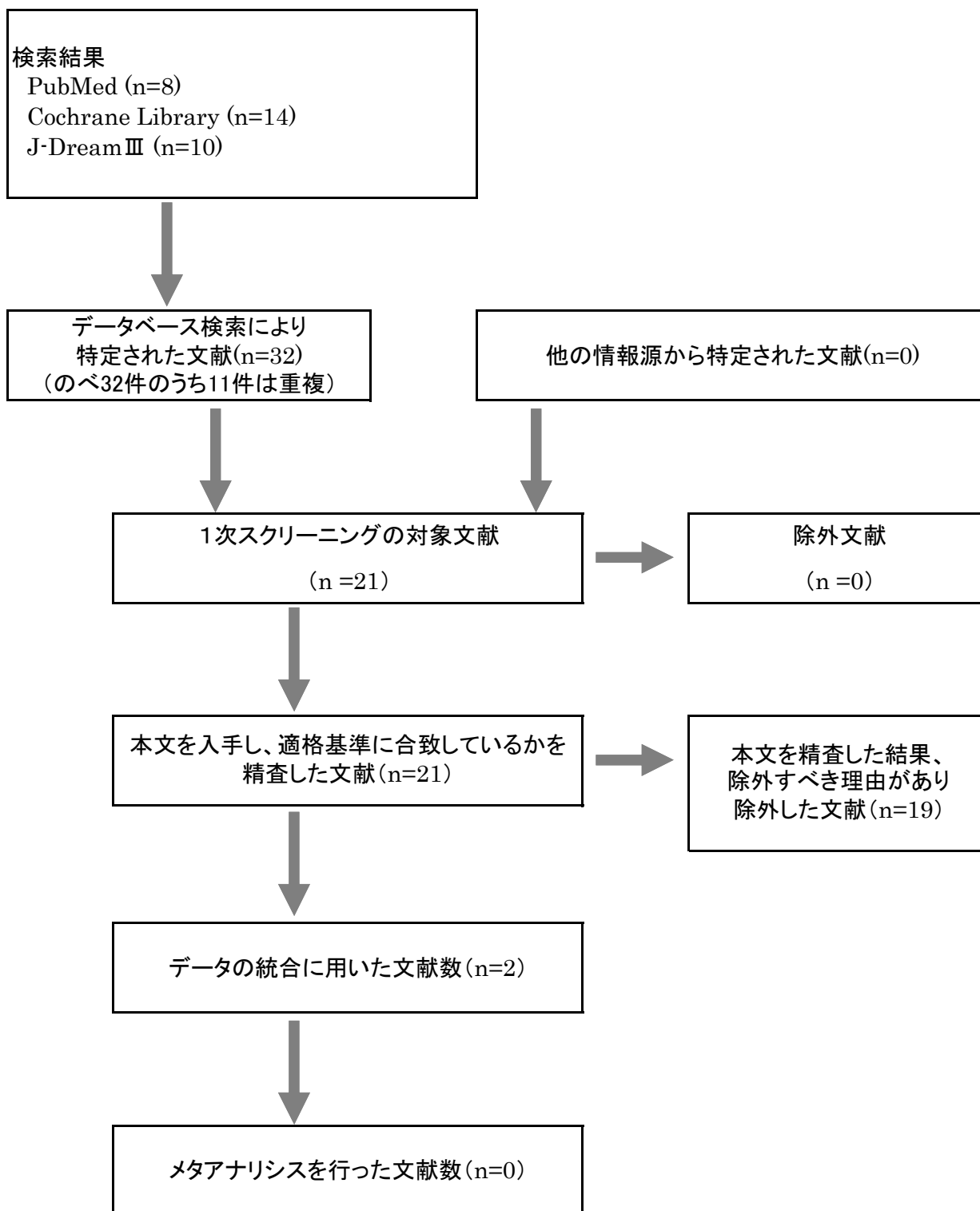
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名:種らくらくEX(イーエックス)

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Jintanaporn Wattanathorn et al.	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 732816 (2012)	Positive Modulation Effect of 8-Week Consumption of <i>Kaempferia parviflora</i> on Health-Related Physical Fitness and Oxidative Status in Healthy Elderly Volunteers	ランダム化比較試験 (ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験)	(P)60歳以上の健康な成人45名。 (I)ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボン12mg含有カプセルを1日1粒、8週間服用する。 (C)プラセボ (O)30秒椅子立上がり試験、6分間歩行テスト、血清抗酸化酵素の活性化試験、血清MDAレベル減少試験、握力試験、姿勢制御テスト	タイ王国Khon Kaen大学	・心疾患/呼吸器疾患/神経疾患の既往歴、頭痛/糖尿病/がん疾患の既往者、アルコール多飲者/1日10本以上の喫煙者、薬や機能性食品を摂取している者を除外。 ・プラセボ群、低用量群、高用量群各15名ランダム割り付け。	ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボン2mgまたは7.2mg含有カプセルを1日1粒、8週間摂取する。試験期間中はカフェイン含有食品摂取を控え、測定12時間前よりアルコールを摂取しないよう指導。	試験食品と同様の賦形剤を用いて、外観、臭い、質感が同等になるように調製されたプラセボを試験品と同様に摂取する。	FAS(遵守率等の記載なし)	身体的フィットネスの向上(30秒椅子立上がり試験(CS-30)、6分間歩行テスト(6MWT)、握力試験、姿勢制御テスト)	抗酸化ストレス(血清抗酸化酵素の活性化試験、血清MDAレベル減少試験)	有害事象無し	有
2	山名 美江ら	薬理と治療.2019; 47(6): 927-36	ブラックジンジャー抽出物摂取による高齢者の運動能力の維持—ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—	ランダム化比較試験 (ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験)	(P)65~74歳の健康な男女で、疾病に罹患していないことが医師の間診で確認された者34名。 (I)ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボン12mg含有カプセルを1日1粒、8週間服用する。 (C)プラセボ (O)6分間歩行テスト、Timed up and go テスト、椅子立ち坐りテスト、握力測定、長坐体前屈、身体検査および理学検査、臨床検査、副作用および有害事象	樹新薬リサーチセンター	・心疾患/呼吸器疾患/糖尿病、高血圧、高脂血症、肝機能障害、腎機能障害/神経疾患の既往歴がある/身体活動を制限するような骨格筋系の疾患を有する/嚥下困難者/試験食品にアレルギー症状を示す/試験結果に影響を及ぼすと考えられる薬や機能性食品を摂取している者を除外。 ・プラセボ群、試験食品群に各17名をランダム割り付け。	ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボン12mg含有カプセルを1日1粒、8週間摂取する。摂取期間中において、朝食及び夕食時に軽度な運動(10回のハーフスクワット運動)を実施。	試験食品と同様の賦形剤を用いて、外観、臭い、質感が同等になるように調製されたプラセボを試験品と同様に摂取する。	PPS	6分間歩行テストの歩行距離	Timed up and go テスト、椅子立ち坐りテスト、握力測定、長坐体前屈、身体検査および理学検査、臨床検査、副作用および有害事象	有害事象無し	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名: 極らくらくEX(イーエックス)

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Wasuntarawat C et al.	J Sports Sci. 2010; 28(11): 1243-50.	No effect of acute ingestion of Thai ginseng (<i>Kaempferia parviflora</i>) on sprint and endurance exercise performance in humans	未成年を対象とした論文 PICOSが合致しない
2	Promthep K et al.	Med Sci Monit Basic Res. 2015; 21: 100-108.	Effect of <i>Kaempferia parviflora</i> extract on physical fitness of soccer players: A randomized double-blind placebo-controlled trial	未成年を対象とした論文 PICOSが合致しない
3	Shimada N et al.	Jpn Pharmacol Ther. 2015; 43(7): 997-1005.	Evaluation of the safety and efficacy of <i>Kaempferia parviflora</i> extract (SIRTMAX) in human -A randomized double-blind, placebo-controlled crossover clinical study-	PICOSが合致しない
4	Saokaew S et al.	J Evid Based Complementary Altern Med. 2017 Jul;22(3):413-428.	Clinical Effects of <i>Kaempferia parviflora</i> : A Systematic Review.	PICOSが合致しない
5	Matsushita M et al.	J Nutr Sci Vitaminol. 2015; 61(1): 79-83.	<i>Kaempferia parviflora</i> extract increases whole-body energy expenditure in humans: roles of brown adipose tissue	PICOSが合致しない
6	Stein RA et al.	J Integr Med. 2018 Jul;16(4):249-254.	<i>Kaempferia parviflora</i> ethanol extract improves self-assessed sexual health in men: a pilot study.	PICOSが合致しない
7	Yoshino S et al.	Diabetes Metab Syndr Obes. 2018 Aug 28;11:447-458.	Daily intake of <i>Kaempferia parviflora</i> extract decreases abdominal fat in overweight and preobese subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study.	PICOSが合致しない
8	吉野進ら	Jpn Pharmacol Ther 2015; 43(10): 1433-1440	ブラックジンジャー抽出物含有食品の単回摂取による酸素消費量および呼吸商への影響ーランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験ー	PICOSが合致しない

9	Kamohara S et al.	Personalized Med Universe. 2014; 3: 38-41.	Safety and efficacy of a dietary supplement containing function food ingredients for erectile dysfunction	合剤を用いた試験 PICOSが合致しない
10	山本光太郎ら	Jpn Pharmacol Ther. 2016; 44(3): 443-451.	複合サプリメント（ブラックジンジャーエキス、桑の葉エキス、緑茶エキス、キトサン、ギムネマ酸、インゲン豆エキス配合食品）単回摂取によるエネルギー消費量、脂肪酸化量への影響－無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験－	合剤を用いた試験 PICOSが合致しない
11	三宅康夫	New Food Industry. 2015; 57(6): 7-10.	ブラックジンジャー・キトサン含有食品摂取による体脂肪低減効果の検討	査読付き論文でない 合剤を用いた試験 PICOSが合致しない
12	Yoshino S et al.	Jpn Pharmacol Ther 2016; 44(12): 1757-1762	Effects of single oral intake of Kaempferia parviflora extract on energy metabolism -A randomized double-blind crossover study-	PICOSが合致しない
13	坪川雅哉ら	Jpn Pharmacol Ther. 2017; 45(1): 83-92.	複合サプリメント（ブラックジンジャーエキス、桑の葉エキス、緑茶エキス、キトサン、ギムネマ酸、インゲン豆エキス配合食品）摂取による食後血中中性脂肪値上昇抑制効果検証試験－無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験－	合剤を用いた試験 PICOSが合致しない
14	清水良樹ら	Jpn Pharmacol Ther. 2017; 45(1): 73-82.	複合サプリメント（ブラックジンジャーエキス、桑の葉エキス、緑茶エキス、キトサン、ギムネマ酸、インゲン豆エキス配合食品）摂取による食後血糖値上昇抑制効果検証試験－無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験－	合剤を用いた試験 PICOSが合致しない
15	Jacob J et al.	Journal of Dietary Supplements 2018; 15(2): 161-172.	A Randomized Single Dose Parallel Study on Enhancement of Nitric Oxide in Serum and Saliva with the Use of Natural Sports Supplement in Healthy Adults.	合剤を用いた試験 PICOSが合致しない
16	Yoshino S et al.	J Med Food. 2019 Sep 13	Evaluation of the Safety of Daily Consumption of Kaempferia parviflora Extract (KPFORCE): A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial.	PICOSが合致しない
17	Tsuzuki S et al.	Pharmacometrics 2017; 93(3/4): 55-62.	Effects of the Oral Intake of Kaempferia parviflora Extract on Whole Body Fat and Skeletal Muscle Percentages in Japanese Women : Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Parallel Group Comparison Study.	PICOSが合致しない
18	Wen S et al.	Tradit Kampo Med. 2017; 4(2): 116-120.	Oral sinensetin, but not nobiletin alone, prevents MK801-induced impairment of memory formation in mice, like nobiletin-rich chinpi, a kampo medicine.	合剤を用いた試験 PICOSが合致しない

19	-	-	Effects of consumption of the test food containing black turmeric (<i>Kaempferia parviflora</i>) extract on fasting blood glucose level, and a verification study for safety evaluation of excessive the test food ingestion in healthy Japanese subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial.	論文形式の出版物でない PICOSが合致しない
----	---	---	--	----------------------------

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名:極らくらくEX(イーエックス)

対象	健康な成人 (疾病に罹患している者、妊産婦(妊娠を計画している者を含む。))及び授乳婦を除く。)
介入	ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの継続摂取
対照	プラセボの摂取

* 各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

まとは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	6分間歩行テスト(6MWT)
-------	----------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究	バイアスリスク*								非直接性*					各群の前後の値													
	①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとは	対象	介入	対照	アウトカム	まとは	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値	コメント	
	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																					
Jintanaporn et al. 6MWT	RCT	-1	-1	0	-1	-2	-1	-1	0	中/ 疑い(-1)	0	0	0	0	0	6MWT (meters)	567.33	571.26	3.93	NS	571.26	575.53	4.27	NS	0.34	NS	ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンを2 mg/日、8週間摂取
Jintanaporn et al. 6MWT	RCT	-1	-1	0	-1	-2	-1	-1	0	中/ 疑い(-1)	0	0	0	0	0	6MWT (meters)			3.93	NS	572.80	601.26	28.46	p<0.0	24.53	p<0.0	ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンを7.2 mg/日、8週間摂取
山名ら	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	-1	低(0)	0	0	0	0	0	6MWT (meters)	566.1±45.1	561.8±37.4	-4.3	NS	571.3±50.5	593.0±34.2	21.70	NS	26.00	p<0.0	ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンを12 mg/日、8週間摂取

コメント(該当するセルに記入)

Jintanaporn 6MWT		ランダム化の詳細な方法の記載なし	ダブルブラインド法の詳細な方法の記載なし	FAS試験だが脱落に関する記載なし	脱落に関する記載なし	UMINなどの事前登録システムの利用が記載されておらず、事前設定と評価項目が同一であるか確認できない																					
Jintanaporn 6MWT																											
山名ら		ランダム化について詳細な記載あり	ダブルブラインド法の詳細な方法が記載あり	PPS試験	試験完遂者のみのデータを採用	UMIN-CTRに登録があり、評価項目と差異はない	筆頭著者の所属企業と試験食品に含まれる原料の製造企業が同一であり、利益相反が考えられる																				ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの摂取量は著者確認

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-13a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名: 極らくらくEX(イーエックス)

対象	健康な成人 (疾病に罹患している者、妊産婦(妊娠を計画している者を含む。))及び授乳婦を除く。)
介入	ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンの継続摂取
対照	プラセボの摂取

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

* 各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他 (出版バイアスなど*)	上昇要因 (観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント	
								効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	介入群 (前値)	介入群 (後値)			介入群 平均差
6MWT	RCT/2	-1	0	-1	-1	-1	該当しない	6MWT (meters)	567.33	571.26	3.93	572.80	601.26	28.46	24.53	ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンを7.2 mg/日、8週間摂取 前後、群間ともに $p < 0.05$
									566.1±45.1	561.8±37.4	-4.3	571.3±50.5	593.0±34.2	21.70	26.00	ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンを12 mg/日、8週間摂取 群間で $p < 0.05$

コメント(該当するセルに記入)

		別紙様式(V)-11aを参照	本研究レビューのPICOSとの乖離はない	報告が被験者の少ない2報のみで、有意差はあるがサンプル数が十分に大きいサイズとは言えない	報告が2報のみであり、一貫した結果が得られるか、それとも相反する結果が得られる可能性があるか判定不能	報告が2報のみでメタアナリシスも行っていないため、出版バイアスの判定不能	エビデンスの強さは「中(B)」と判定した									
--	--	----------------	----------------------	--	--	--------------------------------------	----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-14【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:極らくらくEX(イーエックス)

リサーチ クエスチョン	「ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン継続摂取が歩行能力の維持に役立つことを検証する」
P	健康な成人 (疾病に罹患している者、妊産婦(妊娠を計画している者を含む。))及び授乳婦を除く。)
I(E)	ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの継続摂取
C	プラセボ摂取群との比較

O1	歩行能力の維持に与える効果
バイアスリスクの まとめ	<p>採用文献¹⁾の質の評価について、選択バイアス(ランダム化、割付の隠蔽)についてはランダム化試験であるものの、ランダム化、割付の隠蔽のいずれも具体的な方法が記載されていないことからそれぞれ「中／疑い(-1)」と判定した。盲検性バイアス(参加者、アウトカム評価者)については、ランダム化試験で被検食品に区別がつかないようにしていたと記載されているが、具体的な方法が記載されていないため、参加者については「低(0)」、アウトカム評価者については「中／疑い(-1)」と判定した。症例減少バイアス(ITT解析の実施、不完全アウトカムデータ)については、FAS解析と記載されており、脱落者や順守率について具体的な記載がないため、ITT解析の実施は「高(-2)」、不完全アウトカムデータは「中／不明(-1)」とした。選択的アウトカム報告は、プロトコルの事前登録がなく、アウトカムの変更の有無が不明のため「中／疑い(-1)」、その他のバイアスについては結果に大きな影響を与えるような要因が見当たらないことから「低(0)」と判定した。以上のことから、採用文献¹⁾についての各バイアスの合計は-7となり、バイアス・リスクを「中／疑い(-1)」とした。</p> <p>採用文献²⁾の質の評価について、選択バイアス(ランダム化、割付の隠蔽)についてはランダム化試験であり、割付方法及び割付表の隠蔽のいずれも具体的な方法も記載されていることから「低(0)」とした。盲検性バイアス(参加者、アウトカム評価者)については、被験者・評価者のいずれにおいてもバイアスが生じない方法が採られていたことから「低(0)」と判定した。症例減少バイアス(ITT解析の実施、不完全アウトカムデータ)については、PPS解析であるが、脱落者、順守率について具体的な記載がされているため、ITT解析の実施については「高(-2)」、不完全アウトカムデータは「低(0)」とした。選択的アウトカム報告は、プロトコルの事前登録がなされており、アウトカムの変更はないため「低(0)」、その他のバイアスについては、筆頭著者の所属企業と試験食品に含まれる原料の製造企業が同一であり、利益相反が考えられることから「中／疑い(-1)」と判定した。以上のことから、採用文献²⁾についての各バイアスの合計は-3となり、バイアス・リスクを「低(0)」とした。これらのことから、エビデンス総体のバイアス・リスクとしては、個別研究のバイアス・リスク評価で、最も高いリスクが判定されたものを採用し「中／疑い(-1)」とした。</p>
非直接性の まとめ	採用した文献 ^{1),2)} はタイ王国または日本の健康な中高年男女に対する試験であった。試験デザインとしてはいずれもブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの8週間の継続摂取を介入とし、プラセボ食を対照として歩行能力を評価していたランダム化試験であった。このことから本研究レビューのPICOSと一致しており、非直接性は「低(0)」と判断した。
非一貫性その他 のまとめ	論文2報のみの報告であり、メタアナリシスは実施しなかった。いずれも肯定的な結果について記載されていた文献であったが、非一貫性について判定できないため「中／疑い(-1)」とし、限定的な評価であると考えられた。また、採用文献は2報のみであり、出版バイアスに関しても「中／疑い(-1)」と判定された。
コメント	各バイアスの合計は-5となり、エビデンス総体の質は「中(B)」であると判定した。今後、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンに関して更なる臨床研究が進み、妥当性・信頼性が高まることが期待される。

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

商品名: 極らくらくEX (イーエックス)

1: 表示しようとする機能性

本品には、グルコサミン塩酸塩、ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンが含まれます。グルコサミン塩酸塩はひざ関節の曲げ伸ばしを円滑にし、ひざの違和感を軽減する機能や、運動における過剰な軟骨成分の分解を抑えることで、関節軟骨の正常な代謝を促すのに役立ち、関節軟骨を保護する機能が報告されています。ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンは、脚の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる運動との併用で、年齢とともに低下する脚の筋力に作用することにより、中高年の方の歩行能力の向上に役立つ機能が報告されています。

2: 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性

今回の調査においてブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンに関する臨床研究の報告として、文献2報が確認された。採用文献¹⁾では、タイ人の健康な中高年成人を対象とし、8週間のランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施していた。試験の結果、ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボン7.2 mg/日の継続摂取で、プラセボ群と比較して摂取開始8週間後の6分間歩行テストにおける歩行距離の有意な増加($p < 0.05$)が確認された。採用文献²⁾では、日本人の健康な中高年男女を対象とし、軽度な運動と併用した8週間継続摂取によるランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施していた。試験の結果、ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボン12 mg/日の継続摂取で、プラセボ群と比較して摂取開始8週間後の6分間歩行テストにおける歩行距離の有意な増加($p < 0.05$)が確認された。6分間歩行テストは学術的に広くコンセンサスが得られた妥当性のある歩行能力の指標であることから、ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンの継続摂取は中高年齢者において加齢により衰える歩行能力の向上に有用であることが示唆された。

研究レビューの対象となる文献は2報であることから、出版バイアスに関して考慮が必要である。

また、採用文献^{1),2)}にて使用されているブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンを含むブラックジンジャー抽出物と、本届出商品に配合されている原材料であるブラックジンジャー抽出物はどちらも*Kaempferia parviflora* から含水アルコールを用いて抽出されたものであり、機能性関与成分ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンの含有量および各成分組成は同等である。また、採用文献²⁾の原料は本届出商品に配合された原料の製造企業が製造したもので、同等品であることが確認されている。加えて、本届出商品の食品性状は本文献で使用されていた食品と形状が異なるものの同じ経口摂取であり、ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンの吸収性が著しく異なることは想定されない。

本研究レビューで採択された2報の文献に使用された被験食品は、ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンを7.2~12 mg/日を配合したカプセルであり、これらを毎日継続的に経口摂取していた。また、うち1報では、ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボン12 mgの摂取と軽度な運動と併用した試験を行っており、ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンの摂取量が12 mg/日において、軽度な運動との併用により、文献で報告されたものと同様の、歩行能力の向上に役立つ作用が期待される。本届出商品は本研究レビューの結果と同様に、1日あたりの摂取目安量中にブラックジンジャー由来ポリメキシフラボン12 mgを配合したサプリメントであり、継続的な経口摂取を想定したものであることから、本研究レビューによって示された効果と同等の作用が本届出商品でも期待できるものと考えられる。また、軽度な運動はハーフスクワット運動を行っており、わかりやすく、足の曲げ伸ばし等の筋肉に軽い負荷がかかる軽度な運動と言い換えて差し支えないと考えられた。

本研究レビューのエビデンス総体について、文献中の記載が不十分であるなどの理由より、バイアス・リスクが大きい採用文献¹⁾に合わせて「中／疑い(-1)」とした。非直接性については2報とも本研究レビューのPICOSとの乖離は見られなかったことから、「低(0)」とした。不精確については、2報とも主要アウトカムである6分間歩行テストにおいて有意な歩行距離の増加が認められていたが、総被験者数が79人と少ないことから、サンプルサイズがやや不十分であると判断し、「中／疑い(-1)」とした。非一貫性に関しては、2報のみの報告であったことからメタアナリシスは行わず「中／疑い(-1)」とし、限定的な評価であると考えられた。また、2報のみの報告であったために出版バイアスについても「中／疑い(-1)」とした。以上のことから、上記の各バイアスの合計は-5となり、本研究レビューにおけるエビデンス総体の強さは「中(B)」であり、一定の肯定的な結果が支持されるものと考えられる。一方で、採用文献が2報であったことから、出版バイアスは否定できないため、今後、ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンに関して更なる臨床研究が進み、妥当性・信頼性が高まることが期待される。

ブラックジンジャー由来ポリメキシフラボンの摂取による有害事象は採用文献のいずれでも報告されておらず、適切に摂取する限りにおいては安全であると考えられる。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。